EINFLUSS DER KOHLENHYDRATVERTEILUNG BEI DER DIABETESDIÄT AUF DAS KONTINUIERLICH GEMESSENE BLUTZUCKERTAGESPROFIL UNTER ZWEI VERSCHIEDENEN INTERMEDIÄRINSULINEN

Agnes Bettina Maikowski

Diss. Frankfurt a/M
1984

UNIV.
LAVAL
1951

Aus dem
Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Abteilung für Endokrinologie
Leiter Prof. Dr. med. K. Schöffling

EINFLUSS DER KOHLENHYDRATVERTEILUNG BEI DER DIABETESDIÄT AUF DAS KONTINUIERLICH GEMESSENE BLUTZUCKERTAGESPROFIL UNTER ZWEI VERSCHIEDENEN INTERMEDIÄRINSULINEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Agnes Bettina Maikowski
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1984

Dekan: Prof. Dr. H. J. Müller
Referent: Prof. Dr. K. Schöffling
Korreferent: Prof. Dr. L. Träger

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.1984

Meinen Eltern in Dankbarkeit
für die langjährige wohlwollende
und liebevolle Unterstützung
während meiner Ausbildung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0045

Für die Überlassung des Themas möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. K. Schöffling danken, sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Neubauer für die wohlwollend-kritische Betreuung und die wertvollen Anregungen bei der Planung und theoretischen Ausarbeitung der Dissertation.
Herrn Priv. Doz. Dr. med. P.-H. Althoff gehört mein Dank für die Unterstützung vor allem bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen. Danken möchte ich auch Frau A. Fröhlich, welche mir bei der Zusammenstellung der Diät mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie allen Mitarbeitern der Diabetiker-Ambulanz der Universitätsklinik, durch deren Unterstützung diese Arbeit möglich wurde.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Problematik	1
1.2	Historischer Überblick	2
1.3	Fragestellung	5
2.	Versuchsplanung	6
2.1	Überlegungen zur Wahl des Insulins	6
2.1.1	Insulinpräparate	6
2.1.2	Reinheit und Antigenität von Insulinpräparaten	8
2.1.3	Tabelle der handelsüblichen Insulinpräparate	11
2.1.4	Charakterisierung der verwendeten Insuline MC-Rapitard und MC-Monotard	12
2.2	Überlegungen bei der Wahl der Diät	13
2.2.1	Grundlagen der Diabetikerdiät	13
2.2.2	Eigene Überlegungen zur Diät	16
2.2.3	Beispiel für einen Diätplan	18
2.3	Technische Voraussetzungen	19
2.3.1	Beschreibung des Blutzuckermonitors	19
2.3.2	Vorgehen beim Digitalisieren der kontinuierlich gemessenen Kurven	21
2.4	Auswertung von Blutzuckertagesprofilen	22
2.4.1	Auswertungskriterien bei früheren Studien	22
2.4.2	Die zur Beurteilung der eigenen Glukogramme benutzten Parameter	27
3.	Durchführung der Untersuchungen	30
3.1	Patienten und Methodik	30
3.2	Tabellen mit Patientendaten	33
3.3	Schwierigkeiten bei den Untersuchungen und Korrektur der Drift	35

		Seite
4.	Ergebnisse	37
4.1	Allgemeine Erläuterungen zur Darstellung der Ergebnisse	37
4.2	Kasuistik	38
4.2.1	M. Wo., w.	38
4.2.2	S. Wi., w.	41
4.2.3	W. Ma., m.	44
4.2.4	H. Wi., m.	47
4.2.5	P. Ro., m.	49
4.2.6	B. Go., m.	52
4.2.7	H. Sch., m.	54
4.2.8	L. He., w.	55
4.2.9	C. He., m.	58
4.2.10	H. Rü., m.	61
4.2.11	H. Eg., m.	62
4.2.12	W. Ke., m.	65
4.3	Auswertung der Mittelwertskurven	67
4.3.1	Auswertung der Mittelwertskurven der mit MC-Rapitard-Insulin behandelten Patienten (n = 6)	67
4.3.2	Auswertung der Mittelwertskurven der mit MC-Monotard-Insulin behandelten Patienten (n = 5)	69
4.4	Differenzierung des untersuchten Patientengutes nach Diabetestypen	71
4.4.1	Auswertung der Mittelwertskurven der mit MC-Rapitard-Insulin behandelten Typ-I-Diabetiker (n = 4)	72
4.4.2	Auswertung der Mittelwertskurven der mit MC-Rapitard-Insulin behandelten Typ-II-Diabetiker mit Sekundärversagen (n = 2)	74
4.4.3	Auswertung der Mittelwertskurven der mit MC-Monotard-Insulin behandelten Typ-I-Diabetiker (n = 3)	75
4.4.4	Auswertung der Mittelwertskurven der mit MC-Monotard-Insulin behandelten Typ-II-Diabetiker mit Sekundärversagen (n = 2)	77

		Seite
5.	Diskussion	79
5.1	Wert der kontinuierlichen Blutzuckermessung	79
5.2	Beeinflussung der Ergebnisse durch äußere Faktoren	80
5.3	Unterschiede bei mit MC-Rapitard-Insulin und mit MC-Monotard-Insulin behandelten Patienten	81
5.4	Mit MC-Rapitard-Insulin behandelte Typ-I- und Typ-II-Diabetiker mit Sekundärversagen	81
5.5	Mit MC-Monotard-Insulin behandelte Typ-I- und Typ-II-Diabetiker mit Sekundärversagen	86
5.6	Schlußfolgerung	90
6.	Zusammenfassung	92
7.	Tabellarischer Anhang	94
8.	Literaturverzeichnis	104
9.	Lebenslauf	116
10.	Ehrenwörtliche Erklärung	117

1. EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEINE PROBLEMATIK

Die Höhe des Blutzuckerspiegels im gesunden Organismus untersteht den Regeln der Homöostase. Durch komplizierte Regulationsmechanismen wird der Blutzuckerspiegel auch bei Einwirken von äußeren Faktoren reguliert und in gewissen Grenzen gehalten. Der Glukosegehalt des Blutes zeigt normalerweise keine spontanen Schwankungen. Selbst bei längerem Fasten sinkt der Blutzuckerspiegel nicht unter ein bestimmtes Niveau ab.
Ein wesentliches Steuerungselement bei der Regelung des Blutzuckerspiegels ist das Insulin.
Die Zuckerkrankheit ist charakterisiert durch ein Fehlen der Glukose-Homöostase und durch ein Ungleichgewicht in der Blutzuckerstabilität (Service u. Nelson 1980). Diese Labilität hat ihre Ursache in einer relativen oder absoluten Insuffizienz der B-Zellen des Pankreas, die entweder nicht ausreichend oder gar kein Insulin produzieren. Das Einwirken von äußeren Faktoren auf den Organismus kann nicht in genügendem Maße ausgeglichen werden und führt im Falle der Nahrungsaufnahme zu starken Hyperglykämien.
In der Behandlung des Diabetes mellitus steht somit die Kontrolle der von außen auf den Blutzuckerspiegel einwirkenden Faktoren, vor allem die Regelung der Nahrungsaufnahme, an erster Stelle. Die Diät stellt somit ein grundlegendes Element der Therapie dar neben der Behandlung mit Pharmaka zur Stimulierung der pankreatischen B-Zellen oder der Substitution von Insulin. Bei manchen Diabetikern, insbesondere bei Typ-II-Diabetikern, läßt sich eine zufriedenstellende Senkung des Blutzuckers allein durch Gewichtsreduktion bei Einhaltung einer kalorienarmen Diät erzielen (Kunkel et al. 1972).

In der Literatur, und gerade in neueren Veröffentlichungen, wird der Wert einer individuell angepaßten Diät immer häufiger auch gerade im Hinblick auf insulinabhängige Patienten hervorgehoben, nachdem man zeitweilig nach der Entdeckung des Insulins eine freie Diät für Diabetiker für möglich ge-

halten hatte (Mann 1980, Sauer 1980, Willms 1981, Sauer 1982). Bei der Diabetes-Diät sollte die Verteilung der Mahlzeiten über den Tag unter Berücksichtigung der Lebens- und Arbeitsgewohnheiten des Diabetikers erfolgen und die Menge der Kohlenhydrate pro Mahlzeit der spezifischen Wirkcharakteristik des zur Anwendung kommenden Insulins Rechnung tragen.
Die Wirkstoffprofile der im Handel befindlichen Insuline sind im Hinblick auf Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum und Dauer der Wirkung als Erfahrungswerte bekannt. Sie werden von den Herstellern angegeben, variieren aber von Patient zu Patient. Auch spielt unter anderem die Injektionsstelle für die Resorptionsgeschwindigkeit eine Rolle (Berger et al. 1979).

1.2 HISTORISCHER ÜBERBLICK

Dieser Abschnitt soll einen Überblick über die Erforschung der Zuckerkrankheit und die Entwicklung der Behandlung mit Insulin geben.

Nachdem Mering und Minkowski im Jahre 1889 gezeigt hatten, daß pankreatektomierte Hunde einen Diabetes mellitus entwickelten, wurden zahlreiche Versuche unternommen, einen Pankreasextrakt zur Behandlung der Zuckerkrankheit zu gewinnen. Noch vor der Entdeckung des Hormons belegte de Meyer 1909 das damals noch hypothetische "aktive Prinzip" des Pankreas mit der Bezeichnung "Insulin", da man schon damals annahm, daß es aus den von Langerhans 1869 entdeckten Inselzellen im Pankreas stammt. Zwischen 1916 und 1921 wurden erstmals aktive Insulinextrakte gewonnen, und 1921 gelang es Banting und Best, ein für den Menschen verwendbares Insulin herzustellen (Banting et al. 1922). Es war die erste Isolierung eines Hormons überhaupt.
1923 wurde von verschiedenen Firmen das erste handelsübliche Insulin eingeführt, das wir heute Alt- oder Normalinsulin nennen. Dieses Insulin war aber weder rein noch haltbar (Gepts et al. 1976). Abel konnte im Jahre 1926 zeigen, daß

Insulin zur Kristallisation gebracht werden kann, woraus man auf eine einheitliche chemische Natur des Hormons schloß. Erst 1928 charakterisierte Wintersteiner das Insulin als ein reines Protein, nur aus Alpha-Aminosäuren bestehend.
Ab 1936/37 wurden die Verzögerungsinsuline entwickelt, deren protrahierte Wirkung durch Bindung an Eiweiß (Protamin, Globin), an synthetische Substanzen (Surfen®), durch eine komplexe Bindung an Zink oder durch Bestimmte Kristallisationsformen erzielt wird.
1954 gelang es Sanger, die Struktur des Rinderinsulinmoleküls aufzuklären und das Molekulargewicht von 6000 zu bestimmen.
Vorher waren immer Dimere oder Polymere des Insulins mit Molekulargewichten von 12 000 oder dem Vielfachen davon gemessen worden.
Die Strukturanalyse des Rinderinsulinmoleküls war Anlaß zu zahlreichen weiteren Untersuchungen über die Speziesunterschiede des Insulins beim Menschen und verschiedenen Tierarten, welche dazu führten, daß die pharmazeutische Industrie ihre Fabrikation auf Monospeziesinsuline umstellte (1967).
1956 beschrieben Berson und Yalow das Vorhandensein von insulinbindenden Antikörpern im Serum insulinbehandelter Diabetiker.
In den Jahren 1963-1966 entwickelten mehrere Forschergruppen unabhängig voneinander die Möglichkeit, Insulin synthetisch herzustellen: Meienhofer et al. 1963, Katsoyannis et al. 1964, Kung et al. 1965 und Zahl et al. 1965 und 1966.

Mirsky und Kawamura veröffentlichten im Jahre 1966 Disc-Elektrophorese Aufnahmen verschiedener kristalliner Insuline, die neben dem reinen Insulin mehrere nicht identifizierte Komponenten erkennen ließen.
1967 entdeckten Steiner und Oyer das Proinsulin. Dieses Proinsulin stellt die einkettige Vorstufe in der Biosynthese des Insulins dar. Es besteht aus der A- und B-Kette des Insulins und einem verbindenden Peptid, auch "connecting peptide" oder C-Peptid genannt. Proinsulin war in allen handelsüblichen Insulinpräparaten enthalten.

Neben dem Proinsulin fand man noch Intermediate der Insulinbiosynthese (z.B. Arginin-Insulin und Diarginin-Insulin), die ebenfalls eine Verunreinigung des Insulins bewirkten.

Die Isolierung des wirksamen und reinen Insulins im Sinne der Sanger'schen Strukturformel, also Insulin, das frei von Proinsulin und verunreinigenden Intermediaten war, führte über die Entwicklung der chromatographierten Insuline zu den Monokomponent-Insulinen (= MC-Insuline), die 1973/74 auf den Markt kamen (Willms 1977).
Neuere Forschungen konzentrieren sich jetzt auf die Herstellung eines dem menschlichen Insulin in der Aminosäuresequenz absolut identischen Insulins. Dieses Humaninsulin kann auf verschiedene Arten gewonnen werden:

1. durch Extraktion aus dem menschlichen Pankreas (Mirsky et al. 1963),
2. durch totale chemische Synthese (Sieber et al. 1974),
3. halbsynthetisch aus Schweineinsulin (semisynthetisches Humaninsulin), indem die Aminosäure Alanin in Position 30 der B-Kette des Insulinmoleküls gegen die Aminosäure Threonin durch enzymatische Reaktion ausgetauscht wird (Morihara et al. 1979), und
4. durch Synthese des Hormons von genmanipulierten Escherichia coli-Bakterien (biosynthetisches Humaninsulin) (Miller u. Baxter 1980, Goeddel et al. 1980).

Vergleiche zwischen Humaninsulin und hochgereinigtem Schweineinsulin haben keine nennenswerten Unterschiede der beiden Insuline im Hinblick auf Resorptionsgeschwindigkeiten und Wirkintensität aufgedeckt (Teuscher 1979, Keen et al. 1980, Owens et al. 1981, Home et al. 1982).
Biosynthetisches Humaninsulin und hochgereinigtes Schweineinsulin scheinen jedoch einen unterschiedlichen Einfluß auf den Intermediärstoffwechsel und die hormonelle Gegenregulation zu haben (Schöffling et al. 1983).

1.3 FRAGESTELLUNG

Bei der herkömmlichen Verteilung der Kohlenhydratanteile am Vormittag mit der stärkeren Betonung des I. Frühstücks kommt es bei einem Teil der zur Verfügung stehenden Intermediär- bzw. langwirkenden Depotinsulinen durch deren Wirkcharakteristik oft zu ungünstigen Blutzuckerentwicklungen am Vormittag. Diese sind deshalb besonders unerwünscht, da die Qualität des Blutzuckerverhaltens am Vormittag maßgeblich verantwortlich für den weiteren Verlauf des Blutzuckertagesprofils ist, zumal rasche Blutzuckerabfälle oder manifeste Hypoglykämien Gegenregulationen hervorrufen können.
Wir stellten uns deshalb die Frage, ob eine Umverteilung der Kohlenhydratanteile der Einzelmahlzeiten am Vormittag zu einem gleichmäßigeren Blutzuckertagesprofil führen könnte. Die Frage beinhaltete auch, ob und inwieweit sich das Blutzuckertagesprofil bei der Therapie mit Insulinen unterschiedlicher Wirkcharakteristik durch Diätvariationen beeinflussen läßt. Wir versuchten somit herauszufinden, ob bei gegebener Wirkcharakteristik eines Insulins eine bestimmte Kohlenhydratverteilung in der Diät günstiger als eine andere ist.
Die Verteilung der Kohlenhydratmengen auf die Mahlzeiten sollte idealerweise so erfolgen, daß Wirkungsmaxima des injizierten Insulins und Anflutung der größten Glukosemenge im Blut auf einen Zeitpunkt fallen. Durch eine entsprechende Diätveränderung sollte ein ausgewogeneres Blutzuckertagesprofil und im Idealfall ein möglichst konstantes Blutzuckerverhalten wie bei einem Stoffwechselgesunden erzielt werden.

2. VERSUCHSPLANUNG

2.1 ÜBERLEGUNGEN ZUR WAHL DES INSULINS

2.1.1 INSULINPRÄPARATE

Insulin wird klinisch in drei verschiedenen Grundformen angewendet, die sich hinsichtlich Resorptionsgeschwindigkeit, Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum und Wirkungsdauer unterscheiden.

Das sogenannte Normal- (oder Alt-) insulin enthält keine depotwirksamen Zusätze, und zeichnet sich deshalb durch rasche Resorption und schnellen und kräftigen Wirkungseintritt innerhalb der ersten 1/2-1 Stunde post injectionem aus.
Das Wirkungsmaximum wird zwischen 2-4 Stunden p.i. erreicht, und die Wirkung klingt nach 5-7 Stunden wieder ab.
Die genannten Zeiten des Wirkprofils von Normalinsulin gelten für subkutane Applikation.
Bei ebenfalls möglicher intravenöser Injektion, zum Beispiel beim Coma diabeticum, tritt die Wirkung auf den Blutzuckerspiegel rascher ein.

Die Verzögerungsinsuline teilt man in die beiden Untergruppen Intermediärinsuline und Langzeitinsuline ein, welche unterschiedlich lange Depotwirkungen haben.
Intermediärinsuline haben einen allmählichen Wirkungseintritt mit ausgeprägter Wirkung erst ab der 2.-3. Stunde p.i. und ein Wirkungsmaximum, das zwischen der 4. und 8. Stunde p.i. liegt.
Die Wirkungsdauer weist bei den verschiedenen Präparaten deutliche Unterschiede auf und liegt bei 10-20 Stunden.
Langzeitinsuline haben eine Wirkungsdauer von bis über 24 Stunden.

Die protrahierte Wirkung der Verzögerungsinsuline wird durch die unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Präparate hervorgerufen und beruht auf der Eigenschaft des Insulinmoleküls, mit geeigneten Substanzen salzartige oder komplexe, schwerlösliche Bindungen eingehen zu können.

Diese schwerlöslichen Verbindungen werden aus dem Gewebe in Abhängigkeit von der chemischen Beschaffenheit mit unterschiedlicher Geschwindigkeit resorbiert.
Für den Depoteffekt geeignete Verbindungsstoffe des Insulinmoleküls sind Protamin (Hagedorn et al. 1936), Rinder- und Humanglobin (Reiner et al. 1939), Zink unter Bildung von Zink-Insulin-Kristallen oder amorph (Hallas-Møller et al. 1952) und Surfen® (Dörzbach 1956).
Die physikalische Beschaffenheit des Insulinpräparats ist für die Wirkung des Insulins entscheidend. Alle Insulinpräparate mit Sofortwirkung (Normalinsuline) liegen als klare, farblose Flüssigkeiten vor.
Es gibt aber auch klare schwach saure ungepufferte Insulinlösungen, die im neutralen pH des Gewebes zunächst als komplexe Verbindungen ausfallen und dann verzögert resorbiert werden (z.B. Komb-Insulin Hoechst, Depot-Insulin-Hoechst).

Amorphe Insulinpartikel werden schneller resorbiert als kristalline, wobei die Resorptionsgeschwindigkeit der Insulinkristalle auch abhängig von deren Größe ist.
Es bestehen außerdem Speziesunterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit und dem Wirkungseintritt zwischen Schweineinsulin und Rinderinsulin. Schweineinsulin wird schneller aus dem Gewebe aufgenommen und hat eine stärkere Initialwirkung als Rinderinsulin (Asplin et al. 1978, Kurtz et al. 1980, Nosadini et al. 1981, Gray et al. 1981).
Kombinationen von Normalinsulin und einem Verzögerungsinsulin sind möglich, werden auch zum Teil in festen Mischungsverhältnissen von der pharmazeutischen Industrie angeboten.
Bei eigener Kombination muß darauf geachtet werden, daß beide Insuline den gleichen pH-Wert haben und das Verzögerungsinsulin keine freien Zinkionen enthält. Die Wirksamkeit des Normalinsulins wird nämlich durch saure pH-Werte und freie Zinkionen verzögert, so daß bei einer solchen Kombination nicht mehr beide Insulinkomponenten unabhängig und nebeneinander wirken können.
Es entsteht auf diese Weise ein neuer Insulintyp, der einen Wirkungsablauf zeigt, der sich zwischen dem gewählten Normal-

insulin und Verzögerungsinsulin bewegt (Schöffling u. Müller 1971, Klostermeyer u. Zahn 1971, Schöffling u. Schulz 1974, Zöllner et al. 1977, Sauer 1980, Willms 1981, Sauer 1982).

2.1.2 REINHEIT UND ANTIGENITÄT VON INSULINPRÄPARATEN

Die ersten im Handel erhältlichen Insulinpräparate enthielten starke Verunreinigungen, die zu immunologischen Nebenwirkungen und zu Komplikationen in der Insulintherapie führten.
Es kam häufig zu Insulinallergien und Lipodystrophien. Ungeklärt war damals auch der bis auf mehrere hundert Einheiten pro Tag ansteigende Insulinbedarf mancher Diabetiker.
Berson und Yalow, welche 1956 erstmals die insulinbindenden Antikörper beschrieben, konnten in einigen Fällen von überhöhtem Insulinbedarf hohe Insulinantikörpertiter feststellen und damit die Ursache derart überhöhten Insulinbedarfs klären. Bei diesen Patienten lag somit eine Insulinresistenz infolge von neutralisierenden Insulinantikörpern vor.
Weiterhin gelang es Berson und Yalow 1959 und 1961 aufzuzeigen, daß Rinderinsulin im Vergleich zu Schweineinsulin beim Menschen eine stärkere Antigenität besitzt.
Durch mehrfache Rekristallisation von Insulin glaubte man eine Homogenität der Substanz erzielen zu können, aber selbst Insulinkristalle enthielten, neben anderen Verunreinigungen, noch immer Proinsulin in einer Menge von 2%.
Mittels Molekularsiebchromatographie über Sephadex G 50 konnte man konventionelle Insuline in 3 Komponenten verschiedenen Molekulargewichts auftrennen. Diese 3 Komponenten wurden als a-Komponente mit einem Molekulargewicht von über 12 000, als b-Komponente mit einem Molekulargewicht von 9 000 bis 12 000 und als c-Komponente mit einem Molekulargewicht von etwa 6 000 bezeichnet.
Immunisationsversuche mit den einzelnen Insulinkomponenten an Kaninchen ergaben eine besondere Antigenität der a- und b-Komponenten, die zu starker Insulinantikörperbildung führte.

Die a-Komponente enthält mehrere nicht näher definierte Proteine aus dem exokrinen und endokrinen Pankreasgewebe, die b-Komponente Proinsulin und Intermediate, während die c-Komponente neben dem reinen Insulin, dessen Struktur 1956 von Sanger erstmals aufgeklärt wurde, Desamidoinsulin und eine Mischung von Arginin- und Äthinylinsulin umfaßt (Korn u. Levett 1973, Schlichtkrull 1979).
Die sogenannten Single-Peak- oder chromatographierten Insuline beinhalten die gesamte c-Komponente und zeichnen sich gegenüber nicht chromatographierten Insulinen durch eine geringere Antigenität aus (Federlin et al. 1974, Federlin 1975).
Die Monokomponent-Insuline (MC-Insuline) enthalten nur das aus der c-Komponente durch Ionen-Austausch-Chromatographie isolierte reine Insulin im Sinne der Sanger'schen Strukturformel. Diese Monokomponent-Insuline sind frei von Kontaminanten bzw. haben in den neuesten Zubereitungen lediglich eine PLI (proinsuline like immunoreactivity) von 0,0001%, bezogen auf das Gewicht (Schlichtkrull 1974 und 1977). In der Disc-Elektrophorese zeigen frische MC-Insulinzubereitungen nur eine Fraktion bzw. nur ein Band.
Mehrere klinische Studien haben ergeben, daß MC-Insuline die Bildung von Antikörpern nicht oder kaum stimulieren, die Insulinresistenz und allergischen Reaktionen vermindern, Lipodystrophien zum Verschwinden bringen und den Insulinbedarf senken (Schlichtkrull et al. 1974, Rodriguez-Miñon 1977, Bruni et al. 1977).
Als Indikationen für die Therapie mit MC-Insulinen gelten folgende Situationen (Teuscher 1975):
Insulinresistenz,
hoher ungeklärter Insulinbedarf,
intermittierende Insulintherapie beim Altersdiabetiker,
akute Dekompensation (z.B. Koma) beim insulinbehandelten Diabetiker,
insulininduzierte Lipoatrophie,
Insulinallergie vom Spättyp.

Ob MC-Insuline beim frischen jugendlichen Diabetes mellitus von Anfang an verabreicht werden sollen, wird kontrovers diskutiert (La Chevallerie 1977, Åkerblom u. Mäkelä 1977, Weber et al. 1978).

Yue und Turtle haben 1975 bei Untersuchungen mit MC-Insulinen keinen signifikanten Unterschied in der Antikörperbildung gegenüber einfach chromatographierten Insulinen gefunden. Die nachgewiesene Antigenität kann eventuell auf Veränderungen des Insulins in Form von Bildung einer Desamido-Insulinfraktion bei der Lagerung zurückgeführt werden (Kasama et al. 1981).

2.1.3 TABELLE DER HANDELSÜBLICHEN INSULINPRÄPARATE

Tab. 1: aus Sauer (1981)

Handelsbezeichnung	Spezies	Reinheitsgrad	pH	Lösung bzw. Suspension	Beschaffenheit bzw. Zusammensetzung (bei NI-Zusatz Handelsbezeichnung)	Wirkungsdauer (Std.)
Normalinsuline						
Insulin »Brunnengräber«	R	K	3,0	L	gelöstes Insulin	5–7
Insulin Hoechst	R	C	3,5	L	gelöstes Insulin	5–7
Insulin S Hoechst	S	C	3,5	L	gelöstes Insulin	5–7
Velasulin Nordisk	S	RI	7,3	L	gelöstes Insulin	5–7
Insulin Novo Actrapid	S	MC	7,0	L	gelöstes Insulin	5–7
Optisulin Alt CR	R	C	7,0	L	gelöstes Desphe-Insulin	5–7
Optisulin Alt CS*)	S	C	7,0	L	gelöstes Desphe-Insulin	5–7
Intermediärinsuline (nach Wirkungsdauer)						
Insulin Novo Semilente	S	MC	7,0	Sn	Insulin-Zink-Suspension von amorphem Insulin	10–12
Optisulin-Spezial CS*)	S	C	7,0	Sn	amorphes Desphe-Insulin	12
Komb-Insulin S Hoechst	S	C	3,5	L	⅔ Depot-Insulin Hoechst bzw. S. Hoechst ⅓ Insulin Hoechst bzw. S. Hoechst	12
Komb-Insulin Hoechst	R	C	3,5	L		12
Depot-Insulin S Hoechst	S	C	3,5	L	Surfen-Insulin	12–16
Depot-Insulin Hoechst	R	C	3,5	L	Surfen-Insulin	12–16
HG-Insulin S Hoechst	S	C	3,5	L	Human-Globin-Insulin	16
HG-Insulin Hoechst	R	C	3,5	L	Human-Globin-Insulin	12–16
Optisulin-Depot CR	R	C	7,0	Sn/L	25% gelöstes Desphe-Insulin 75% kristallines Insulin	12–16
Optisulin-Depot CS*)	S	C	7,0	Sn/L	25% gelöstes Insulin + Desphe-Insulin 75% kristallines Insulin	12–16
Insulin Initard Nordisk	S	RI	7,3	Sn/L	50% Insulatard, 50% Velasulin Nordisk	16
Insulin Mixtard Nordisk	S	RI	7,3	Sn/L	70% Insulatard, 30% Velasulin Nordisk	
Depot-Insulin »Horm«	R	C	3,0	L	Insulin-Zink-Protaminat und kristallines Insulin	16–20
Insulin Monotard	S+S	MC	7,3	Sn	Insulin-Zink-Suspension von 30% amorphem S- u. 70% kristallinem S-Insulin	16–20
Deposulin	R	K	3,0	L	Protamin-Zink-Insulin	20
Insulin Insulatard Nordisk	S	RI	7,3	Sn	Protamin-Insulin-Kristalle	20
Insulin Novo Rapitard	R+S	MC	7,0	Sn/L	75% Insulin-Kristalle: 25% Actrapid	20
Optisulin Retard CR	R	C	7,0	Sn	30% amorphes Desphe-Insulin 70% kristallines Insulin	20–24
Optisulin Retard CS*)	S	C	7,0	Sn	30% amorphes Desphe-Insulin 70% kristallines Insulin	20–24
Langzeitinsuline						
Long-Insulin	S	C	7,0	Sn	Surfen-Insulin (amorph u. kristallin)	24
Insulin Novo Lente	R+S	MC	7,0	Sn	IZS von 30% amorphem S- u. 70% kristallinem R-Insulin	24–28
Insulin Novo Ultralente	R	MC	7,0	Sn	IZS von kristallinem Insulin	28

Abkürzungen: R = Rind, S = Schwein, K = Kristallisation, C = Gel-Chromatographie, MC = Monocomponent, RI = rare immunogenic, L = Lösung, Sn = Suspension, IZS = Insulin-Zink-Suspension

*) CS voraussichtlich 1982 im Handel

2.1.4 CHARAKTERISIERUNG DER VERWENDETEN INSULINE: MC-RAPITARD UND MC-MONOTARD

Für unsere Untersuchungen schien es am günstigsten hochgereinigte Monokomponent-Insuline zu verwenden, um der Problematik der Antikörperbildung weitgehend aus dem Weg zu gehen.
Es sollten außerdem zwei Intermediärinsuline sein, die sich in ihrem Wirkungsablauf voneinander unterscheiden.
Aus diesen Gründen wählten wir für unsere Untersuchungen die Insulinpräparationen MC-Rapitard® und MC-Monotard® der Fa. Novo.

Beide Insuline gehören zu der Gruppe der Intermediärinsuline, bei denen ein Teil des injizierten Insulins rasch zu einer Initialwirkung führt, und der andere Teil aufgrund von Depothilfsstoffen für die Verzögerungskomponente verantwortlich ist.

MC-Rapitard besteht aus Rinderinsulinkristallen mit intermediärem Depoteffekt, die in einem schnell wirkenden, neutral gelösten Schweineinsulin (Normalinsulin Actrapid®) im Verhältnis 3:1 suspendiert sind. Beide Komponenten sind in ihren Aktionen unabhängig voneinander, woraus eine zusammengesetzte, biphasische Wirkung resultiert, deren Beginn bei 1/4 - 3/4 Std. p.i. und deren Maximum bei 4 - 12 Std. p.i. liegt. Die Wirkungsdauer liegt zwischen 14 und 18 Std. p.i. Der ausgeprägte Initialeffekt ist vergleichbar mit Normalinsulin, weshalb MC-Rapitard bei Diabetikern, deren Stoffwechselsituation ein rasches Einsetzen der Insulinwirkung erfordert, indiziert ist.

MC-Monotard besteht aus einer neutralen, reinen Schweineinsulinzink-Suspension, die in einem Verhältnis von 3 : 7 aus amorphen Partikeln und Kristallpartikeln besteht. In dieser Insulinzubereitung stellen die amorphen Partikel die Initialkomponente und das kristalline Insulin die Verzögerungskomponente dar. Der Wirkungseintritt des MC-Monotards liegt bei etwa 1 1/2 Std. p.i., das Wirkungsmaximum ist nach 6 - 16 Std. p.i. erreicht. Die Wirkung hält insgesamt 18 - 22 Stunden an.

Bei MC-Rapitard-Insulin steht der rasch und kräftig einsetzende Initialeffekt im Vordergrund, während sich das MC-Monotard-Insulin durch einen weicheren Wirkungsbeginn und durch einen insgesamt ausgeprägteren Depoteffekt auszeichnet.

2.2 ÜBERLEGUNGEN BEI DER WAHL DER DIÄT

2.2.1 GRUNDLAGEN DER DIABETESDIÄT

Schon lange bevor die Ätiologie des Diabetes mellitus bekannt war, wurde der Einfluß der Nahrung auf den Krankheitsverlauf beobachtet und Diätvorschriften für Diabetiker gemacht. Diese wichen jedoch zum Teil erheblich voneinander ab.

Die wohl erste detaillierte Diätanweisung stammte von Rollo aus dem Jahre 1797. Dessen proteinbetonte und damit kohlenhydratarme nicht sehr abwechslungsreiche und recht unappetitliche Diät fand keine weite Verbreitung (zitiert nach Mann 1980).
Die Technik der Diätbehandlung des Diabetes mellitus wurde später durch v. Noorden weiterentwickelt, indem er Hafertage einführte (1903). Durch diese extrem kohlenhydratreiche und dabei fett- und proteinarme Diät gelingt es in einer ketoazidotischen Stoffwechselsituation die Bildung der Ketonkörper zu bremsen.
Die Vorstellung, den Stoffwechsel des Diabetikers entlasten zu müssen, führte zu einer strikten Einschränkung jeglicher Nahrungszufuhr. So begannen Allen (1915) und Joslin (1915) jede Behandlung des Diabetes mellitus mit einer Periode des Fastens bis zur Zuckerfreiheit des Urins. Auch die weiterführende Diät wurde so knapp berechnet, daß die Patienten, mit nur minimaler Kohlenhydratzufuhr ernährt, dauernd im Stadium der Unterernährung gehalten wurden.
Vor ca. 60 Jahren wurden in Amerika auch sehr fettreiche und kohlenhydratarme Diäten zur Behandlung der Zuckerkrankheit vorgeschlagen. Man ging davon aus, daß die Erkrankung auf einem spezifischen Defekt in der Glukoseverwertung beruhe und

weniger den ganzen Stoffwechsel betreffe. Man empfahl deshalb eine Diät mit Mengen an Fett (75-85% der gesamten Energiezufuhr), um den Energiebedarf auf diese Art und Weise nicht mit Kohlenhydraten decken zu müssen.
Neben der unterschiedlichen prozentualen Verteilung der drei Hauptnährstoffe Kohlenhydrate, Fette und Proteine bei der Diät wird neuerdings auch die Wirkung von Ballaststoffen, die in der Nahrung enthalten sind, auf den Blutzuckerspiegel diskutiert.
Miranda und Horwitz (1978) fanden signifikant niedrigere Blutzuckerwerte bei einer ballaststoffreichen Diät im Vergleich zu einer ballaststoffärmeren Diät. Ähnliche Feststellungen machte auch die Arbeitsgruppe um Jenkins 1977 und 1978. Williams et al. konnten jedoch beim Vergleich zwischen Blutzuckerwerten nach einem "normalen" Frühstück und einem ballaststoffreichen Frühstück keine Unterschiede feststellen.

Die genannten Beispiele zeigen die Variationsbreite der in der Diabetestherapie angewandten Diäten. In der Literatur sind noch eine Vielzahl von anderen Vorschlägen mit andersartigen Nährstoffrelationen zu finden.

Heute gelten im allgemeinen drei Grundprinzipien für die Diabetesdiät:

1.) Sie soll dem Bedarf kaloriengerecht angepaßt und in der Nährstoffrelation ausgewogen sein.
2.) Sie soll aus mehreren, über den Tag verteilten Mahlzeiten bestehen.
3.) Sie soll keine freien Kohlenhydrate enthalten.

Die erste Forderung nach kaloriengerechter Anpassung der Diät zielt darauf ab, das Idealgewicht eines Diabetikers zu erreichen. Danach müssen Fettsüchtige eine unterkalorische, Untergewichtige eine überkalorische und Normalgewichtige eine isokalorische Diät erhalten, die ihnen das Erreichen bzw. Aufrechterhalten des Idealgewichts ermöglicht. Allein schon durch das Erreichen des Idealgewichts wird die Glukosetoleranz häufig gebessert.

Da ca. 80% aller Diabetiker übergewichtig sind, bedeutet eine Diabetesdiät in den meisten Fällen eine Restriktion der Kalorienzufuhr. Lange strikte Fastenperioden werden zum Teil noch empfohlen, aber von einer generellen Unterernährung ist man abgekommen (Hartmann 1973). Zum Beispiel bei untergewichtigen jugendlichen Diabetikern muß durch eine ausreichende Kalorienmenge das altersentsprechende Wachstum gewährleistet sein.

Bezüglich der Relation der Nährstoffe in der Diabetesdiät wurden sehr unterschiedliche Vorschläge gemacht. Gegen eine zu starke Reduktion der Kohlenhydrate zu Gunsten des Fettanteils in der Nahrung spricht, daß bei einem Kohlenhydratanteil von weniger als 10% die Gefahr einer Ketoazidose besteht und außerdem der hohe Fettanteil das frühzeitige Auftreten der Arteriosklerose begünstigt, die ohnehin schon eine Gefahr für den Diabetiker darstellt.
Eine fettarme und damit relativ kohlenhydratreiche Diabetesdiät führt durch die Reduzierung des energiereichsten Nährstoffes Fett zu der häufig erwünschten Verminderung der Gesamtkalorienzufuhr.

Heute werden zumeist folgende Nährstoffrelationen für Diabetiker empfohlen (Drost u. Jahnke 1982):

40 - 50% Kohlenhydrate
15 - 20% Proteine
40% Fett.

Die zweite Forderung nach einer Verteilung der Kohlenhydratzufuhr auf mehrere kleine Mahlzeiten läßt sich folgendermaßen begründen: Bei Patienten mit noch endogener Insulinproduktion soll die Bauchspeicheldrüse nicht durch zu große Mahlzeiten überfordert werden und bei insulinpflichtigen Diabetikern muß die Nahrungsaufnahme der kontinuierlichen Resorption des injizierten Insulins Rechnung tragen.
Durch Vermeidung von freien Kohlenhydraten in der Diabetesdiät sollen zu starke Blutzuckerspitzen verhindert werden. Freie Kohlenhydrate enthaltende Nahrungsmittel, wie z.B. mit Rohr-, Trauben- oder Malzzucker gesüßte Speisen und Getränke

sind für den Diabetiker verboten.
Der Zuckerkranke soll seinen Bedarf an Glukose durch die Aufnahme von Stärke decken, da bei der Verdauung von Stärke die Glukose nur langsam freigesetzt wird und so verzögert in der Blutbahn erscheint (Schöffling et al. 1971, Mehnert 1973, Mehnert 1974, Fröhlich-Krauel u. Fischer 1977, Willms 1981).

2.2.2 EIGENE ÜBERLEGUNGEN ZUR DIÄT

Da wir nicht die Wirkung der Diät alleine auf den Blutzuckerspiegel der Diabetiker testen wollten, sondern die Wirkung des Zusammenspiels zwischen Diät und Insulin, durfte die Diät an sich keine zu große Variabilität bergen.
Wir legten daher der Nahrungszusammensetzung die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen, für Diabetiker empfohlenen Nährstoffrelationen zugrunde. Auch bei der Nahrungsverteilung hielten wir uns an die üblicherweise vorgeschriebenen 6 Mahlzeiten.

Im Laufe der Nacht ist der Blutzuckerspiegel im allgemeinen keinen von außen auf ihn wirkenden Einflüssen ausgesetzt. Erst die morgendliche Insulininjektion und das I. Frühstück beeinflussen ihn wieder. Hierbei fällt auf, daß die am Morgen benötigte Insulindosis gegenüber der normalerweise zugeführten Kohlenhydratmenge ungewöhnlich hoch ist. Clarke et al. (1980) stellten mit Hilfe eines "Feedback"-kontrollierten Insulininfusionssystems, das den Blutzuckerspiegel auf einem konstanten Wert hält, Untersuchungen über den basalen Insulinbedarf bei fastenden Diabetikern an. Sie beobachteten, daß der Insulinbedarf am Morgen zwischen 6.00 und 9.00 Uhr unabhängig von der Nahrungszufuhr deutlich erhöht ist. Dieser Insulinmehrbedarf korreliert mit der normalen morgendlichen Erhöhung des Plasmacortisolspiegels. Cortisol als wesentlicher Insulinantagonist könnte somit die Ursache für den erhöhten morgendlichen Bedarf an Insulin darstellen. Darüber hinaus sind in dieser Phase noch weitere negative Einflüsse vorhanden.

Die Gesamtkonstellation dieser Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel führt gerade am Morgen zu einer relativen Labilität des Blutzuckerspiegels.

Auch unsere Diätanordnung sollte einen Einfluß auf das Stoffwechselgeschehen zu diesem Zeitpunkt der erhöhten Labilität ausüben.
Üblicherweise wird das I. Frühstück gegenüber dem II. Frühstück mit einer sehr viel höheren Kohlenhydratmenge versehen. Diese "normale" Frühstücksverteilung sollte bei unseren Untersuchungen zumindest für eine Versuchsanordnung beibehalten werden.
Bei einer zweiten Untersuchung sollte bei gleichbleibender Gesamtkohlenhydratmenge die Kohlenhydratmenge des II. Frühstücks diejenige des I. Frühstücks überwiegen. Die einfachste Möglichkeit bestand im Austauschen der beiden Frühstücke. Dabei mußte die Differenz zwischen beiden Frühstücken groß genug sein, um einen unterschiedlichen Effekt auf den Blutzuckerspiegel zu haben.
Wir wählten deshalb ein Verhältnis von 1:2 bzw. 2:1 für die zu den beiden Frühstücken zu verabreichenden Kohlenhydratmengen. Alle weiteren Mahlzeiten im Laufe des Tages sollten konstant gelassen werden.

3.2.3 BEISPIEL FÜR EINEN DIÄTPLAN MIT 2000 KCAL. BZW. 8400 KJ.

I. Frühstück um 8.30 Uhr	: 4 BE	100 g 10 g 30 g 25 g	Brot Butter Schmelzkäse 30% i.Tr. Bierschinken Kaffee Kondensmilch
II. Frühstück um 10.30 Uhr	: 2 BE	50 g 10 g 100 g	Brot Butter Magerquark
Mittagessen um 12.30 Uhr	: 3 BE	 10 g 150 g	Serbisches Reisfleisch[+)] Butter Apfel
Nachmittagsessen um 15.30 Uhr	: 2 1/2 BE	50 g 10 g 25 g	Brot Butter Diab. Marmelade Tee oder Kaffee
Abendessen um 18.30 Uhr	: 4 BE	100 g 10 g 40 g 30 g 200 g	Brot Butter Nußschinken Edamer Käse 30% Fett i.Tr. Tomaten Tee
Spätmahlzeit um ca. 22.00 Uhr	: 2 BE	25 g 10 g 100 g	Brot Butter Apfel

[+)] "Hipp-Menü"

2.3 TECHNISCHE VORAUSSETZUNGEN

2.3.1 BESCHREIBUNG DES GERÄTES ZUR KONTINUIERLICHEN BLUTZUCKERMESSUNG

Die kontinuierliche Messung des Blutzuckers erfolgte nach dem "Continuous flow"-Prinzip mit Hilfe eines mobilen Analysesystems auf der Basis des Autoanalyzers II der Firma Technicon (Bad Vilbel) (Genrich et al. 1979). Das Grundmodell des Autoanalyzers ist von der Konzeption her auf die Bestimmung von Einzelproben im klinischen Labor ausgerichtet und mußte deshalb zum Zwecke der kontinuierlichen Analyse modifiziert und durch zusätzliche Geräte ergänzt werden. Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration erfolgte nach der Glukosedehydrogenase-Methode (Scholer u. Pianezzi 1976).

Zur Erfassung von Störungen bei der Probennahme wurde außer direkter Warnsignale (z.B. akustische Signale bei Unterdruck durch Verstopfen eines Schlauches) die simultane Messung des Hämoglobingehaltes des Blutes herangezogen. Das Flußdiagramm des Autoanalyzers ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

Die Bestimmung des Blutzuckers setzt sich aus den im folgenden genannten Schritten zusammen:

1.) Die Probennahme erfolgt mit Hilfe eines selbst angefertigten doppellumigen Spezialkatheters auf der Basis der Braunüle-"Viggo" (Fa. Braun, Melsungen). Er gewährleistet ein weitgehend störungsfreies Ansaugen des Venenblutes nach Heparinisierung innerhalb des Katheters. Hierbei wird eine Heparin-Kochsalz-Lösung bis an die Spitze des weitlumigen Katheters gepumpt, wo eine Durchmischung des Blutes mit dem Heparin stattfindet.
Durch einen im Lumen des Katheters liegenden dünnen Innenschlauch wird das heparinisierte Blut angesaugt. Die dabei stattfindende Verdünnung des Blutes erfolgt im Verhältnis 1:1, d.h. pro Minute vermengen sich 0,05 ml Heparin-Kochsalz-Lösung mit 0,05 ml venösen Blutes.
Die zur Blutzuckerbestimmung benötigte Blutmenge beträgt 3 ml pro Stunde.

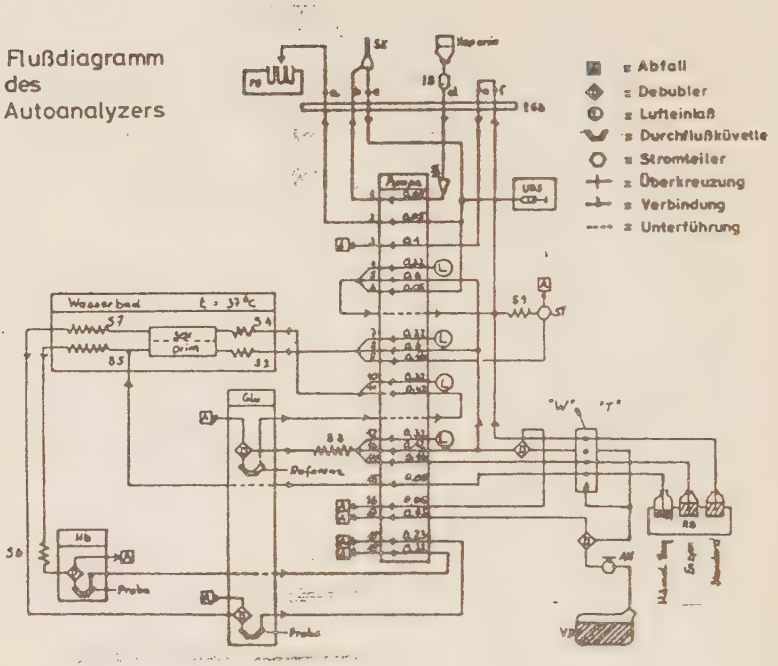

Abb. 1

2.) Die endgültige Verdünnung der Probe im Verhältnis 1:65 mit physiologischer Kochsalzlösung und Netzmittel erfolgt in mehreren hintereinandergeschalteten Stufen. Dabei werden die Blutzellen hämolysiert.

Als Besonderheit des Autoanalyzers ist noch die Luftsegmentierung des Flüssigkeitsstromes zu erwähnen, wodurch jeweils kleine Flüssigkeitsmengen beim Durchfluß durch Glasspiralen in sich homogen vermischt werden. Diese Segmentierung des Flüssigkeitsstromes hat außerdem zur Folge, daß der Verschleppungsfehler innerhalb der Apparatur klein gehalten wird. Ohne diese Maßnahme würde der Blutzuckermonitor bei einem plötzlichen Blutzuckerkonzentrationsanstieg oder -abfall keine rasche Änderung, sondern eine sich auf den neuen Wert einschleichende Kurve registrieren.

3.) Bei der Dialyse des verdünnten Blutes werden Zellbestandteile, Proteine und Lipide abgetrennt.

4.) Der vor der Dialyse abgeführte Probenstrom wird zur Hämoglobinmessung nach Umwandlung in den Cyanhämiglobin-Komplex verwendet.

5.) Zum Dialysat werden auf der Sekundärseite des Dialysators die Reaktionslösung, bzw. das Enzym, zugemischt und für 4 Minuten während des Durchlaufs durch eine Glasspirale in einem Wasserbad mit der Temperatur von 37 Grad Celsius inkubiert.

6.) Gleichzeitig, allerdings in getrennten Photometern, findet die Messung des im Verlauf der enzymatischen Reaktion gebildeten NADH bei einer Wellenlänge von 340 nm und die des Cyanhämiglobin-Komplexes bei einer Wellenlänge von 540 nm statt.

7.) Die Meßergebnisse für Glukose und Hämoglobin werden sowohl digital auf einem Monitor mit der Möglichkeit einer Grenzwertüberwachung angegeben, als auch auf einem Schreiber in Form einer fortlaufenden Kurve registriert. (Nach Neubauer et al. 1979).

2.3.2 VORGEHEN BEIM DIGITALISIEREN DER KONTINUIERLICH GEMESSENEN BLUTZUCKERKURVEN

Wie aus der Beschreibung der Arbeitsweise des Blutzuckermonitors hervorgeht, liefert das Gerät kontinuierliche Blutzuckerkurven. Zur Auswertung der einzelnen Kurven und zum Vergleich untereinander mußten die Kurven jedoch digitalisiert werden. Aus dem Kontinuum der Kurven wurden dabei ab der Messung des Nüchternblutzuckerwertes um 8.00 Uhr viertelstündlich, also um 8.15, 8.30, 8.45 Uhr usw., die Blutzuckerwerte abgelesen.
Hierbei wurden, jegliche Willkür ausschließend, von allen Kurven zu gleichen Zeitpunkten Meßwerte erhalten, so daß eine gute Vergleichbarkeit der Kurven sichergestellt ist.

Selbstverständlich wurden hierbei eventuell zwischen zwei abgelesenen Meßpunkten gelegene Extremwerte unbeachtet gelassen, was möglicherweise zu einer geringfügigen Nivellierung der Blutzuckerkurven führt.
Wie jedoch aus der kontinuierlichen Kurve hervorgeht, weichen die abgelesenen Meßwerte in keinem Fall maßgeblich von den Extremwerten ab.

2.4 AUSWERTUNG VON BLUTZUCKERTAGESPROFILEN

2.4.1 AUSWERTUNGSKRITERIEN BEI FRÜHEREN STUDIEN

Die Beurteilung der Güte der Blutzuckereinstellung eines Diabetikers und die Auswertung von kontinuierlichen Blutzuckertageskurven bergen einige methodische Schwierigkeiten in sich.
Erstens müssen objektive Kriterien für die Qualität der Einstellung gefunden werden, und zweitens müssen im Sinne dieser Kriterien bestimmte Werte aus dem Kontinuum des Blutzuckertagesprofils herausgegriffen werden, um eine quantitative Auswertung zu ermöglichen.

Die Auswahl dieser Kriterien zur Bestimmung der Güte der Blutzuckereinstellung wurde von früheren Untersuchern unterschiedlich vorgenommen. Schöne und Zimmer (1935) bezeichneten aufgrund ihrer Untersuchungen an Gesunden und Zuckerkranken eine Schwankungsbreite der Blutzuckertageskurve von 100 mit höchsten Blutzuckerwerten bis 150 mg/dl für insulinbehandelte Diabetiker als optimal.

Die erste größere systematische klinische Studie über ein Verzögerungsinsulin wurde 1935 von Krarup durchgeführt. Er stellte Untersuchungen bei stationär behandelten Patienten, die eine strikte Diät erhielten, an. Es wurden Protamin-Insuline und Normalinsulin miteinander verglichen. Jedes Insulinpräparat wurde für 1-3 Wochen verabreicht. Die Qualität der Einstellung wurde anhand der Mittelwerte der Blutzuckerkur-

ven, der Glukosurie und der Ammoniakausscheidung beurteilt. Die Ergebnisse waren so eindeutig, daß eine statistische Auswertung nach Angaben des Autors nicht nötig war.

Im Jahre 1950 versuchten Izzo und Crump die Effekte von verschiedenen Verzögerungsinsulinen zu vergleichen und auszuwerten. Sie untersuchten 4 Blutzuckerwerte und 4 Glukosewerte im Urin innerhalb von 24 Stunden, verglichen diese untereinander und ihre Veränderungen von Tag zu Tag. Sie konnten Aussagen über die Blutzuckereinstellung einzelner Patienten machen, aber nicht über die unterschiedliche Wirkung der Insuline.

1954 veröffentlichten Hallas-Møller et al. eine Studie über Lente-Insuline. Jedes dieser Präparate wurde für etwa eine Woche stationär behandelten Patienten mit konstanter Diät gegeben. Der Blutzucker wurde 6 mal innerhalb von 24 Stunden gemessen. Drei Parameter wurden pro Patient und Behandlungsperiode bestimmt:

1. Der durchschnittliche Wert aller Blutzuckerwerte,
2. der Abstand Δ-BZ zwischen dem Maximal- und Minimalwert der durchschnittlichen Blutzuckerkurve und
3. ein Maß für die Verteilung der Blutzuckerwerte der individuellen 24-Stunden-Blutzuckerkurven (Hallas-Møller et al. 1954).

Ein weiteres Maß für die Güte einer Blutzuckereinstellung beschrieb Jersild (1966). Er berechnete den Prozentsatz derjenigen Blutzuckerwerte, die sich innerhalb von 75 und 200 mg/dl befanden. Die Einstellung wurde als gut bezeichnet, wenn der Prozentsatz der Werte, die sich innerhalb dieser Grenzen befanden, über 80% lag.

1965 veröffentlichten Schlichtkrull et al. eine Studie, in welcher sie den sogenannten M-Wert beschrieben. Dieser Wert erhebt den Anspruch, ein objektives, zuverlässiges und empfindliches Kriterium für die Qualität der Blutzuckereinstellung und damit auch für die Effizienz der Insulinbehandlung zu sein. Bei der Erstellung der Formel für den M-Wert ging

man davon aus, daß bis zu dem Zeitpunkt in der Literatur nicht genügend objektive Kriterien für die Güte eines Blutzuckertagesprofils beschrieben worden waren, anhand derer Glukogramme beurteilt werden konnten.
Es wurden 20 Glukogramme von insulinbehandelten Diabetikern mit ganz unterschiedlichem therapeutischen Resultat 9 Fachleuten vorgelegt, die Erfahrung mit der Insulintherapie der Zuckerkrankheit hatten. Diese sollten die Glukogramme in eine Reihenfolge ordnen, die nach ihrem Ermessen der Güte der Einstellung entsprach.
Der nächste Schritt war dann, eine Formel zu bilden, welche die durchschnittliche Reihenfolge der Experten wiedergab. Diese Formel mußte für jedes Glukogramm einen Wert, den M-Wert, liefern, der ein Maß für die Güte der Einstellung im Sinne der zuvor hergestellten Rangordnung gab. Bei der Auswertung mußten alle Untersuchungstage als gleich wichtig anerkannt werden.
Für jeden einzelnen gemessenen Blutzuckerwert kann der M-Wert mit folgender Formel wiedergegeben werden:

$$M_{BS}^{BS} = (10 \times \log \frac{BS}{120})^3 \quad .$$

Es wird hierbei angegeben, wieweit der reale Blutzuckerwert von dem Idealwert entfernt ist unter der Berücksichtigung der Tatsache, daß eine Abweichung in hypoglykämische Bereiche schlechter als in hyperglykämische Bereiche ist.
Die genannte Formel konnte noch erweitert werden, indem ein Faktor eingebaut wurde, der die Fluktuation, also die absolute Schwankung des Blutzuckers zwischen Maximal- und Minimalwert, mit einkalkulierte:

$$M^W = \frac{W}{20} \quad .$$

Hierbei bedeutet W die Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Blutzuckerwert während des untersuchten Zeitraums. Die Formel lautet dann folgendermaßen:

$$M = M^{BS} + M^W \quad ,$$

wobei M^{BS} der Durchschnittswert aller im Laufe eines Glukogramms gemessenen M^{BS}_{BS}-Werte ist.
Die errechneten M-Werte wurden wie folgt beurteilt:

0 - 18	gute Blutzuckereinstellung
19 - 31	mäßige "
32 - >	schlechte "

Eine praktische Anwendung des M-Wert-Kriteriums erfolgte bei einem Vergleich zwischen den Insulinen Rapitard und Actrapid (Schlichtkrull et al. 1965). Bei der Bestimmung des M-Wertes geht die absolute Höhe des Blutzuckerspiegels sehr stark in die Beurteilung der Einstellungsqualität mit ein, während die aktuellen Schwankungen und Veränderungen im Laufe des Tages nicht unabhängig von der Höhe des Blutzuckerspiegels beurteilt werden können.
Molnar et al. publizierten 1974 eine Studie, in der sie kontinuierlich gemessene Blutzuckertagesprofile mit zu bestimmten Zeitpunkten entnommenen Einzelblutzuckerwerten verglichen. Ihre Beurteilungskriterien waren hierbei, wie schon bei früheren Veröffentlichungen, bei denen von ihnen kontinuierlich registrierte Blutzuckerkurven untersucht wurden (Service et al. 1970, Molnar et al. 1972), 3 Parameter:

1) MAGE (the mean amplitude of BG excursions),
2) MODD (the mean of daily differences in matched BG values) und
3) MBG (the mean BG level).

Sie kamen zu dem Schluß, daß MAGE am besten mit dem 80 Min. nach dem Frühstück entnommenen Einzelwert korrelierte, MODD mit der Differenz der Nüchternblutzuckerwerte an verschiedenen Tagen und MBG mit dem mittleren Nüchternblutzuckerwert und dem 80 Min. nach dem Frühstück gemessenen Wert.
Für eine genauere, in das Detail gehende Analyse eines Blutzuckertagesprofils sind diese Kriterien jedoch nicht erschöpfend und aussagekräftig genug. Sie stellen dennoch sicherlich beachtenswerte Parameter bei jeglicher Auswertung von Blutzuckertageskurven dar.

In einer Multizenterstudie von 1980, die an 5 verschiedenen

Kliniken durchgeführt und von Zoltobrocki veröffentlicht wurde, verglich man 3 sehr ähnliche Insulinpräparationen miteinander.
In der Studie wurden 56 insulinabhängige Diabetiker, die seit mindestens 6 Monaten mit Insulin behandelt wurden und die auf zwei Injektionen Depot-Insulin Hoechst eingestellt waren, aufgenommen. Die Untersuchung wurde als Doppelblindversuch im cross-over-Design durchgeführt. Jeder Patient durchlief 4 Behandlungsperioden, deren Dauer 4 bis 7 Tage betrug. Während des ersten Abschnittes wurde Depot CR gespritzt. Es folgten zwei Behandlungsperioden mit zwei Hoe 03 R-Präparationen, bei denen das Verhältnis Initial- zu Depot-Effekt variiert wurde (25% bzw. 20% Des-Phe-Insulin). In der 4. Behandlungsperiode wurde der Patient wieder auf Depot-Insulin umgestellt. Am Ende jeder Behandlungsperiode wurde mit engmaschiger Probennahme ein Blutzuckertagesprofil erstellt. Diese Glukogramme wurden mit Hilfe folgender 7 Parameter charakterisiert (Zoltobrocki et al. 1980):

a) Der Nüchternblutzuckerwert (NBZ), das heißt der Wert des Blutzuckers vor der morgendlichen Insulininjektion.

b) Die Differenz zwischen dem Maximalwert und dem Nüchternblutzuckerwert (Max.-NBZ). Als Max. wurde der höchste Blutzuckerwert im Zeitintervall 45 bis 90 Min. nach dem Frühstück gewählt (in Anlehnung an Molnar!).

c) Die Differenz zwischen dem Nüchternblutzuckerwert und dem Minimalwert (NBZ-Min.). Als Min. wurde der kleinste Wert im Intervall 2 bis 4 Stunden nach Einnahme des Frühstücks gewählt.

d) Die Differenz zwischen dem Nüchternblutzuckerwert und dem Nachmittagsblutzuckerwert um 17.00 Uhr (NBZ - Nachm.-BZ).

e) Der Anstieg des Abendblutzuckerwertes (ungefähr eine Stunde nach dem Abendessen) gegenüber dem 17.00-Uhr-Wert (Abend-BZ - Nachm.-BZ).

f) Die Fläche unter der Blutzucker-Zeit-Kurve dividiert durch die Länge des Meßintervalls.

g) Der Absolutwert der Differenz zwischen dem Nüchternblutzuckerwert und dem Nachmittagsblutzuckerwert um 17.30 Uhr (NBZ - Nachm.-BZ).

In dieser Studie werden durch die genannten Parameter hauptsächlich die Wirkprofile der verwendeten Insuline beschrieben.
Der Einfluß der Nahrungsaufnahme und deren Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel werden nicht besonders erfaßt.

2.4.2 DIE ZUR BEURTEILUNG DER EIGENEN GLUKOGRAMME BENUTZTEN PARAMETER

Von den bereits geschilderten Methoden zur Beurteilung von Blutzuckertagesprofilen ließ sich für unsere spezielle Fragestellung kein Verfahren direkt übernehmen.
Am günstigsten erschien uns die Methode von Zoltobrocki et al. (1980), an deren Beurteilungskriterien sich die von uns verwendeten Parameter orientieren und die zum Teil in modifizierter Form übernommen wurden.

Unsere 8 Parameter lauten somit folgendermaßen:

a) Der Nüchternblutzucker (NBZ)

Er gibt bei uns als einziger Parameter einen Absolutwert des Blutzuckers wieder. Alle anderen Parameter orientieren sich entweder an dem NBZ oder repräsentieren das Verhältnis zweier anderer Blutzuckerwerte zueinander.
Uns schien die Angabe gerade des Nüchternblutzuckerwertes deshalb wichtig, weil er erstens relativ unabhängig von direkter Insulinwirkung und Nahrungsaufnahme ist und zweitens in der Literatur als ein objektives Kriterium zur Beurteilung der Güte der Blutzuckereinstellung genannt wird (Molnar et al. 1974).

b) Die Differenz zwischen dem Maximalwert im Laufe des Vormittags, zwischen 9.00 und 10.45 Uhr, und dem NBZ ($Max._{morg.}$ - NBZ)

Der Maximalwert am Vormittag wird in der Zeit zwischen 9.00 und 10.45 Uhr abgelesen, da zu dieser Zeit die Kohlenhydratmenge, die zum I. Frühstück aufgenommen wurde, die Hauptursache für einen Blutzuckeranstieg darstellt. Nach 10.45 Uhr kommt die Wirkung des II. Frühstücks bereits hinzu.

c) Die Differenz zwischen dem Maximalwert am späten Vormittag bzw. Mittag in der Zeit zwischen 11.00 und 12.45 Uhr und dem NBZ ($Max._{mitt.}$ - NBZ)

In der genannten Zeit kommt zu der Wirkung des I. Frühstücks noch die Wirkung der Kohlenhydratmenge, die zum II. Früstück aufgenommen wurde, hinzu, ohne daß deren gemeinsame Wirkung auf den Blutzuckerspiegel bis 12.45 Uhr schon vom Mittagessen beeinfluß wäre.

d) Die Differenz zwischen dem NBZ und dem Minimalwert im Laufe des Vormittags in der Zeit zwischen 8.00 und 12.45 Uhr (NBZ - $Min._{vorm.}$)

Ein Blutzuckerabfall, der zu Minimalwerten führt, muß hauptsächlich auf die Wirkung des um 8.00 Uhr injizierten Insulins zurückgeführt werden. Um beiden unterschiedlich schnell eintretenden Initialeffekten der verwendeten Insuline MC-Rapitard und MC-Monotard gerecht zu werden, wurde der Zeitraum zur Bestimmung des Minimalwertes derart weit ausgedehnt, da es uns nicht darauf ankam, das Wirkprofil der Insuline auszutesten.

e) Die Differenz zwischen dem NBZ und dem Blutzuckerwert um 18.00 Uhr (NBZ - $BZ_{18.00}$)

Der NBZ wurde, wie bereits dargelegt, zum Zeitpunkt der morgendlichen Insulininjektion gemessen. Der BZ um 18.00 Uhr ist derjenige, der zur Zeit der zweiten Insulindosis bestand. Ein bekanntes Kriterium für die Qualität einer Blutzuckereinstellung ist die vergleichbare Höhe des Blutzuckers unmit-

telbar vor oder zum Zeitpunkt der Insulininjektionen. Die Differenz sollte möglichst klein sein.

f) Die Differenz zwischen absolutem Maximalwert und Minimalwert des Blutzuckers über den ganzen Tag gesehen unabhängig vom Zeitpunkt (Max. - Min.)

Die Differenz der Extremwerte gibt die Amplitude an, innerhalb welcher die Blutzuckerwerte schwanken. Je kleiner sie ist, desto stabiler ist die Blutzuckereinstellung (Service et al. 1970).

g) Die Differenz zwischen dem Maximalwert am Vormittag in der Zeit von 8.00 und 12.45 Uhr und dem Maximalwert im Laufe des Nachmittagszwischen 13.00 und 19.00 Uhr ($Max._{vorm.} - Max._{nachm.}$)

h) Die Differenz zwischen dem Minimalwert am Vormittag in der Zeit von 8.00 und 12.45 Uhr und dem Minimalwert in der zweiten Tageshälfte zwischen 13.00 und 19.00 Uhr ($Min._{vorm.} - Min._{nachm}$)

Die Parameter g und h erlauben eine Aussage über die Anstiegs- oder Abfallstendenz der Blutzuckerkurve im Laufe des Tages. Liegen die ermittelten Differenzen in gleicher Höhe, so kann daraus geschlossen werden, daß das gesamte Niveau der Kurve angestiegen oder abgefallen ist. Zeigen die berechneten Differenzen zwischen den Maximalwerten am Vor- und Nachmittag von den Differenzen zwischen den Minimalwerten am Vor- und Nachmittag sehr abweichende Werte, so kann daraus auf eine Änderung der Blutzuckerkurvenamplitude geschlossen werden.

3. DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN

3.1 PATIENTEN UND METHODIK

Zusammenfassungen der Patientendaten befinden sich in Tab. 2 und Tab. 3.

Bei 12 insulinpflichtigen Diabetikern wurden jeweils 2 Glukogramme mit kontinuierlicher Blutzuckerregistrierung über 11 Stunden von 8.00 bis 19.00 Uhr geschrieben. Zur Zeit der Untersuchung befanden sich 7 Patienten in stationärer Behandlung, 5 Patienten kamen ambulant zu der zweimaligen Registrierung des Blutzuckertagesprofils.

Das Pateintenkollektiv bestand aus 3 Frauen und 9 Männern. Das Alter der Patienten lag zwischen 14 und 73 Jahren (durchschnittlich bei 39 Jahren). Die Zeitdauer seit Erkennung des Diabetes mellitus lag zwischen 2 Wochen und 20 Jahren (durchschnittlich bei 10 1/2 Jahren).

Um vergleichbare Voraussetzungen zu haben, erhielten alle Patienten eine gleichartig zusammengestellte Diät, in der die Gesamtkalorienmenge ihrem individuellen, auf Körpergewicht und Größe angepaßten Bedarf entsprach. Dabei wurden der Diät folgende Nährstoffrelationen zugrunde gelegt:

40%	Kohlenhydrate
15 - 20%	Eiweiß
35 - 40%	Fett

Die Menge der im Laufe des Tages verabreichten Kohlenhydrate in BE (= Broteinheiten) lag zwischen 12 BE (= ca. 1500 kcal bzw. 6300 kJ) und 23 BE (= ca. 2800 kcal bzw. 11760 kJ), im Mittel bei 17,75 BE (= ca. 2150 kcal bzw. 9048 kJ).

Die Nahrung wurde auf 6 Mahlzeiten verteilt. Von diesen Mahlzeiten wurden 5 während der Registrierung gegeben und zwar um 8.30, 10.30, 12.30, 15.30 und um 18.30 Uhr.
Die letzte Mahlzeit nahmen die Patienten um ca. 22.00 Uhr zu sicht. Bei der durchschnittlichen Diät aller Patienten war die Verteilung der BE wie folgt:

I. Frühstück	:	4,2 BE
II. Frühstück	:	2,1 BE
Mittagessen	:	3,3 BE
Nachmittagsessen	:	2,7 BE
Abendessen	:	3,5 BE
Nachtessen	:	2 BE

Bei den intraindividuellen Vergleichsregistrierungen wurden das I. und II. Frühstück gegeneinander ausgetauscht. Das Verhältnis der Broteinheiten, die zu den beiden Frühstücken gegeben wurden, verhielten sich in jedem einzelnen Fall wie 2:1 bzw. 1:2. In welcher Reihenfolge die beiden unterschiedlichen Versuchsanordnungen aufeinander folgten, wurde in jedem einzelnen Fall rein zufällig bestimmt. 7 Patienten erhielten bei der ersten Registrierung ihres Blutzuckertagesprofils zuerst das große Frühstück mit durchschnittlich 4,2 BE und zwei Stunden später das kleine Frühstück mit durchschnittlich 2,1 BE.
Bei den anderen 5 Patienten wurde im Laufe der ersten Registrierung zuerst das kleine und danach das große Frühstück gegeben.

Alle Patienten erhielten täglich zwei Insulininjektionen und zwar jeweils eine halbe Stunde vor dem I. Frühstück, gleichgültig, ob es groß oder klein war, sowie eine halbe Stunde vor dem Abendessen.
Bei unserem Untersuchungsablauf war dies um 8.00 Uhr morgens und um 18.00 Uhr abends.

6 Patienten wurden mit MC-Rapitard-Insulin, die anderen 6 mit MC-Monotard-Insulin behandelt. Die Applikation des Insulins erfolgte subkutan an der Stelle, an welcher der Patient auch selber zuhause spritzte, nämlich entweder in den Oberschenkel, in den Oberarm oder in die Bauchhaut.

Die mit MC-Rapitard behandelten Patienten erhielten im Mittel eine morgendliche Insulindosis von 34,33 IE und abends von 16,33 IE. Bei den MC-Monotard spritzenden Patienten betrug die mittlere Insulindosis am Morgen 33,66 IE und am Abend 13,33 IE.

In jeder Gruppe waren vier Probanden dem Diabetes-Typ I und zwei dem Diabetes-Typ II mit Sekundärversagen zuzuordnen. Alle Patienten, bis auf einen (10. H. Rü.), der erst seit 3 Tagen MC-Monotard spritzte, waren seit mindestens einer Woche auf das bei der Registrierung injizierte Insulin eingestellt. Gelegentlich waren noch geringe Änderungen der Dosierung in den Tagen vor den Registrierungen vorgenommen worden.
Ob die vorgeschriebene Diabetesdiät in den den Untersuchungen vorangegangenen Tagen exakt eingehalten wurde, konnte insbesondere bei den ambulanten Patienten nicht überprüft werden. Zumindest waren die Patienten vorher einer eingehenden Diätberatung unterzogen worden.
Die intraindividuellen Registrierungen eines jeden Patienten wurden jeweils innerhalb einer Woche vorgenommen, wobei die Anzahl der injizierten Insulineinheiten und die Diät, bis auf die Umstellung der beiden Frühstücke, bei beiden Malen identisch waren.

Nach Vorbereitung und Eichung des Blutzuckermonitors wurde den Patienten zwischen 7.30 und 8.00 Uhr der Spezialkatheter in eine Vorderarmvene gelegt und die Verbindung zum Analysensystem hergestellt. Aufgrund der Schlauchverbindung zum Blutzuckermonitor waren die Patienten in ihrer Bewegungsfreiheit soweit eingeschränkt, daß sie während der Untersuchung weitgehend Bettruhe einhalten mußten.

3.2 TABELLEN MIT PATIENTENDATEN

Tabelle 2:

Mit MC-Rapitard behandelte Patienten

Patient	Geschl.	Alter	Diabetes-Typ	Dauer des Diab. mell. zur Zeit der Registrierung	Insulin-pflichtig seit	Dauer der jetzigen Therapie m. MC-Rapitard	Insulindosis morgens	Insulindosis abends	BE
1. M. Wo.	w	54	"II"	13 J	4 J	1 Wo	28 IE	8 IE	12
2. S. Wi.	w	14	I	2 Wo	2 Wo	1 Wo	30 IE	14 IE	20
3. W. Ma.	m	33	I	14 J	11 J	2 Wo	40 IE	16 IE	16 1/2
4. H. Wi.	m	70	"II"	20 J	3 J	3 J	36 IE	16 IE	15 1/2
5. P. Ro.	m	31	I	7 J	7 J	2 1/2 J	44 IE	28 IE	23
6. B. Go.	m	25	I	12 J	12 J	2 1/2 J	28 IE	16 IE	17 1/2
							34,33 IE	16,33 IE	

Tabelle 3: Mit MC-Monotard behandelte Patienten

Patient	Geschl.	Alter	Diabetes-Typ	Dauer des Diab. mell. zur Zeit der Registrierung	Insulin-pflichtig seit	Dauer der jetzigen Therapie m. MC-Monotard	Insulindosis		BE
							morgens	abends	
7. H. Sch.	m	25	I	16 J	16 J	1 Wo	52 IE	24 IE	18 1/2
8. L. He.	w	73	"II"	16 J	1 J	2 Mo	34 IE	6 IE	15 1/2
9. C. He.	m	29	I	4 J	4 J	1 Wo	16 IE	8 IE	19
10. H. Rü.	m	30	I	7 J	7 J	3 Tage	44 IE	20 IE	21 1/2
11. H. Eg.	m	52	"II"	15 J	9 Mo	4 Mo	36 IE	18 IE	15 1/2
12. W. Ke.	m	35	I	3 J	3 J	1 J	20 IE	4 IE	18 1/2
							33,66 IE	13,33 IE	

3.3 SCHWIERIGKEITEN BEI DEN UNTERSUCHUNGEN UND KORREKTUR DER DRIFT

Die technische Durchführung der Blutzuckerregistrierungen verlief weitgehend problemlos. Ab und zu kam es zu kurzen Unterbrechungen der Probennahme, deren Ursache jedoch entweder durch günstigere Lagerung des Armes der Patienten, durch kurzes Durchspülen der Kanüle, oder in seltenen Fällen durch kleine Reperaturen am Blutzuckermonitor rasch behoben werden konnte. Bei einer Registrierung (12. W. Ke. I < II) mußte während der Untersuchung die beschädigte Dialysemembran im Inkubationsbecken ausgewechselt werden. Die Zeit, in welcher der Blutzuckermonitor keine Meßwerte lieferte, betrug 45 Min. und wurde durch dreimalige Bestimmung des Blutzuckerwertes durch das Labor überbrückt.

Da der Blutzuckermonitor eine geraume Warmlaufzeit benötigt, wurde er jeweils schon am Vorabend vor der geplanten Blutzuckerregistrierung eingeschaltet. Allerdings flossen über Nacht nur Verdünnerlösung, Kochsalz und Netzmittel durch das Gerät. Die im Laufe der Nacht registrierte Verdünnerlinie sollte im Idealfall auf einer konstanten Höhe bleiben. Es kam jedoch in einzelnen Fällen zu einer leichten Drift. Bei zwei Registrierungen (2. S. Wi. I < II und 6. B. Go., I > II) konnte diese Drift vor der Patienten-Registrierung nicht behoben werden. Sie setzte sich auch während der Untersuchung fort. Wie stark die Werte gedriftet waren, konnte durch die Nacheichung festgestellt werden. Daß die Drift kontinuierlich war, wurde aus der Kontinuität der Drift im Laufe der Nacht rückgeschlossen.

In den beiden genannten Fällen, in denen die Drift mehr als ± 10 mg/dl betrug, konnten die Meßwerte demzufolge linear korrigiert werden. Bei der Korrektur wurde wie folgt vorgegangen: Der Nüchternblutzuckerwert direkt nach der Eichung registriert, wurde als korrekt angenommen und die folgenden 44 viertelstündlich abgegriffenen Blutzuckerwerte ihrem zeitlichen Stellenwert nach nach folgender Formel korrigiert:

$$\text{Korr. BZ-Konz.} = \text{Gemess. BZ-Konz.} - \text{Drift} \times \frac{\text{Stellenwert d. BZ-Konz.}}{44}$$

Die durchschnittliche Abweichung des Nullwertes bei der Nacheichung vom Nullwert vor der Registrierung betrug ± 4 mg/dl, die beiden starken Abweichungen ohne Korrektur mit einberechnet. Nach der Korrektur lag die Abweichung nur noch bei ± 2 mg/dl.

4. ERGEBNISSE

4.1 ALLGEMEINE ERLÄUTERUNGEN ZUR DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Wie bereits in dem Kapitel 2.3.2 beschrieben, wurden für die Abbildungen und die Auswertung der Kurven die viertelstündlich abgelesenen Blutzuckerwerte benutzt. In den Abbildungen ist auf der Abszisse die Uhrzeit aufgetragen und auf der Ordinate die Höhe des Blutzuckers in mg/dl. Die senkrechten Pfeile bei 8.00 und 18.00 Uhr zeigen den Zeitpunkt der Insulininjektionen an.
Welches Insulin und welche Dosis verwendet wurde ist ebenfalls in den Abbildungen enthalten.

Die rechteckigen Symbole über der Abszisse sollen die Mahlzeiten darstellen. Die Höhe der Rechtecke zeigt die gegebene BE-Menge an. Da die beiden Frühstücke gegeneinander ausgetauscht wurden und beide Vergleichskurven in einer Zeichnung dargestellt sind, haben wir zum Zeitpunkt der Frühstücke jeweils beide möglichen BE-Mengen angegeben. Die senkrechten Linien in den Rechtecken bezeichnen die BE-Menge, die bei der Registrierung mit I > II verabreicht wurde, und die schrägen Linien verdeutlichen die BE-Menge, die bei der Vergleichsregistrierung mit I < II gegeben wurde.
Aus den Symbolen an den Kurven selber geht hervor, welche Frühstücksanordnung bei der jeweiligen Untersuchung vorgelegen hat.
Sowohl im Text als auch in den Abbildungen haben die Symbole I > II und I < II folgende Bedeutung:

I > II = doppelte BE-Menge zum I. Frühstück
I < II = doppelte BE-Menge zum II. Frühstück.

Die auf einer Abbildung dargestellten Vergleichsglukogramme, denen die unterschiedliche Frühstücksanordnung zugrunde liegt, werden durch verschiedene Markierungen wiedergegeben. Die Kurven mit der Frühstücksverteilung I > II werden immer mit den Zeichen + und die Vergleichskurve mit der Frühstücksanordnung I < II mit den Zeichen o versehen.

Bei den Mittelwertskurven ist die Standardabweichung der Mittelwerte (S E M) unterschiedlich (entweder positiv oder negativ) aufgetragen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Angabe von S E M nur halbstündlich alternierend.

Bei den berechneten Parametern aus den Vergleichsglukogrammen werden nur die Parameter e, g und h immer mit einem Vorzeichen versehen, da bei den durch diese Parameter beschriebenen Verhältnisse zweier Blutzuckerwerte nicht von vornherein positive oder negative Werte erwartet werden können. Die Parameter a und f können nur positive Werte haben, und bei den Parametern b, c und d wird bei einer Abweichung vom erwarteten positiven Wert ein negatives Vorzeichen gesetzt.

Die aus den kontinuierlich registrierten Blutzuckerkurven viertelstündlich abgelesenen Werte sind in den Tabellen im Anhang wiedergegeben. Bei der Ermittlung der Parameter zur Beurteilung wurden diese Werte zugrunde gelegt.
In den Tabellen ist für jedes Glukogramm der aus sämtlichen viertelstündlich abgelesenen Werte errechnete Mittelwert angegeben, welcher bei dem gleichmäßigen Zeitabstand der Meßpunkte der durchschnittlichen Höhe des jeweiligen Blutzuckertagesprofils entspricht.

4.2 KASUISTIK

4.2.1 M. Wo., w. (Abb. 2)

Bei der 54-jährigen Patientin M. Wo. war seit 13 Jahren ein Diabetes mellitus bekannt, der jedoch erst seit 4 Jahren mit Insulin behandelt werden mußte. Es waren Komplikationen vor allem im Sinne einer diabetischen Polyneuropathie mit perioralen Hypästhesien und Dysästhesien an den Beinen aufgetreten.
Aus der Anamnese waren große Blutzuckerschwankungen bekannt. Die Medikation zur Zeit der Registrierung mit MC-Rapitard (28 IE und 8 IE) erfolgte seit einer Woche.

Tab. 4: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	326	152
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	30	17
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	5	26
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	60	40
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 12	- 23
f)	Max. - Min.	112	85
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	- 4	+ 1
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 18	+ 19

Die beiden Glukogramme sind in Abb. 2 wiedergegeben.
Die Registrierung, bei welcher das I. Frühstück die doppelte BE-Menge gegenüber dem II. Frühstück hat (I > II) beginnt mit einem NBZ von 326 mg/dl, während bei der zweiten Registrierung der NBZ sehr viel niedriger, nämlich bei 152 mg/dl liegt. Die Differenz beträgt 174 mg/dl.
Der Hauptanstieg des BZ am Vormittag liegt bei beiden Registrierungen in vergleichbarer Höhe, fällt jedoch bei dem Blutzuckertagesprofil mit I > II in die frühen, bei der Vergleichsuntersuchung in die späten Nachmittagsstunden.
Die Abweichung des Minimalwertes vom NBZ ist bei der Versuchsanordnung I > II mit 60 mg/dl größer als bei der Vergleichskurve mit 40 mg/dl.
Aus den Parametern b und d ergibt sich die Gesamtschwankung des BZ am Vormittag. Sie beträgt bei einer Betonung des I. Frühstücks 90 mg/dl und bei einer Betonung des II. Frühstücks nur 66 mg/dl. Parameter e als Indikator für das Verhältnis der Ausgangspunkte des BZ vor den täglichen Insulininjektionen zeigt an, daß in beiden Fällen der BZ um 18.00 Uhr über dem NBZ liegt.
Das Ausmaß der Gesamtschwankung des Blutzuckerspiegels liegt bei der Frühstücksanordnung I > II mit 112 mg/dl weit über der BZ-Amplitude der Vergleichskurve mit 85 mg/dl.

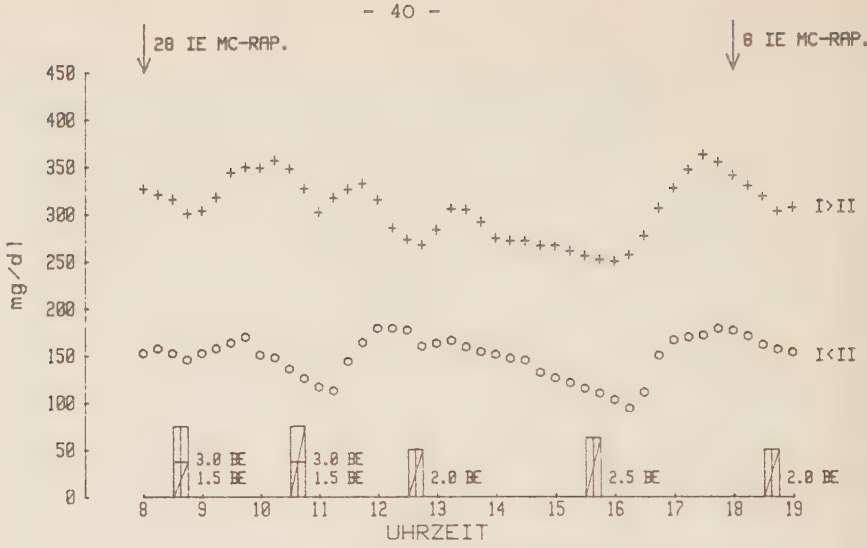

ABB.2. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DER PATIENTIN 1 (M.WO.)

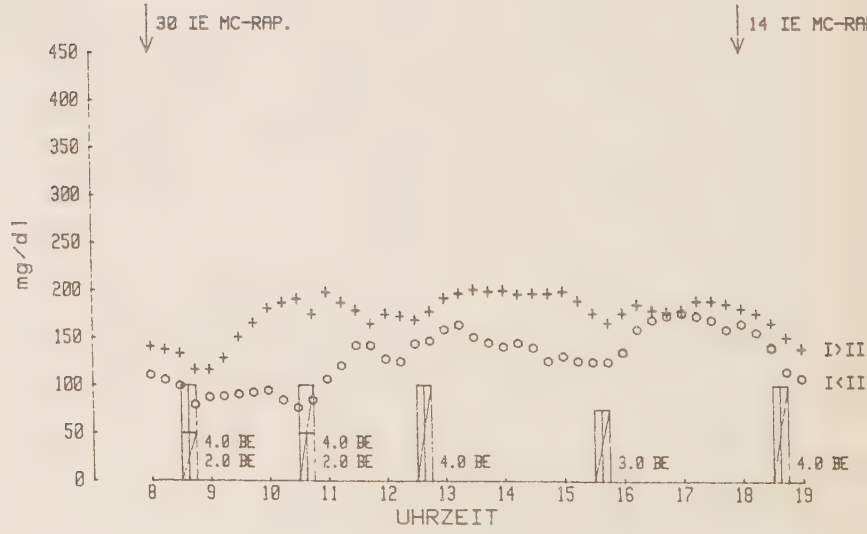

ABB.3 BLUTZUCKERTAGESPROFILE DER PATIENTIN 2 (S.WI.)

Die Parameter g und h verdeutlichen, daß bei beiden Glukogrammen die Maximalwerte am Vor- und Nachmittag in vergleichbarer Höhe liegen und daß bei beiden Registrierungen die Minimalwerte am Nachmittag in gleichem Ausmaß unter den Minimalwerten am Vormittag liegen.

Insgesamt läßt sich daraus in beiden Fällen weder eine Tendenz zu ab- noch zu ansteigenden BZ-Werten im Laufe des Tages ablesen, jedoch vergrößert sich die BZ-Amplitude am Nachmittag. Beide Vergleichsglukogramme zeichnen sich durch einen relativ undramatischen Kurvenverlauf aus.
Es wäre denkbar, daß die höhere Ausgangslage des BZ bei der 1. Untersuchung mit der Versuchsanordnung I > II auf die psychische Verfassung der Patientin zurückzuführen ist, da sie zu dieser Untersuchung in einer sehr ängstlichen Erwartungshaltung kam. Die Ursache für die hohen BZ-Werte könnte in der dadurch bedingten Ausschüttung insulinantagonistisch wirkender Streßhormone liegen.

Insgesamt gesehen führt die Frühstücksanordnung I < II bei dieser Patientin zu einem ausgewogenen BZ-Tagesprofil.
Wie bereits erwähnt, sind aus der Anamnese große BZ-Schwankungen bekannt, welches auch in unseren beiden Vergleichsglukogrammen zum Ausdruck kommt. Läßt man die unterschiedliche Ausgangslage der beiden Glukogramme außer acht, so stellt man fest, daß bei dieser Patientin eine Diätumstellung keine entscheidende Änderung im Verlauf des BZ-Tagesprofils bringt.

4.2.2 S. Wi., w. (Abb. 3)

Zwei Wochen vor den Untersuchungen wurde bei der 14-jährigen Patientin der Diabetes mellitus festgestellt. Sie hatte zuvor unter Polydipsie, Polyurie und fortwährender Müdigkeit gelitten. Die Eigenanamnese und Familienanamnese war ansonsten, was die Zuckerkrankheit angeht, unauffällig. Die Patientin injizierte seit einer Woche MC-Rapitard in einer Dosierung von 30 IE und 14 IE.

Tab. 5: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	140	110
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	50	- 16
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	57	36
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	24	34
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 40	- 54
f)	Max. - Min.	84	96
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	- 3	- 29
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	- 22	- 31

Die Parameter aus Tabelle 5 zeigen nur einen relativ geringen Unterschied der beiden NBZ-Werte von 30 mg/dl, welches zu einer guten Vergleichbarkeit der BZ-Kurven führt.
Die Parameter b und c besagen, daß bei beiden BZ-Tagesprofilen die höheren BZ-Werte in der zweiten Hälfte des Vormittags liegen, jedoch der Unterschied in der Abweichung vom NBZ besonders im Laufe des frühen Vormittags beträchtlich ist. Der Maximalwert in der Zeit zwischen 9.00 und 10.45 Uhr liegt bei der Versuchsanordnung I < II um 16 mg/dl niedriger als der NBZ.
Die Differenz zwischen Minimalwert und NBZ ist bei der Registrierung mit I < II um 10 mg/dl größer als bei der Vergleichsregistrierung.

Die beiden Parameter b und d drücken eine gewisse Hypoglykämieneigung bei der Frühstücksanordnung I < II aus.
Die negativen Werte unter e zeigen, daß der NBZ bei beiden Kurven unter dem BZ-Wert um 18.00 Uhr liegt.
In der Versuchsanordnung I < II, bei der am Vormittag besonders niedrige BZ-Werte aufgetreten sind, ist die Differenz zwischen NBZ und dem BZ um 18.00 Uhr noch 14 mg/dl größer als bei der Vergleichskurve.
Die Gesamtschwankung des BZ-Tagesprofils ist bei der Regi-

strierung mit I < II mit einer Amplitude von 96 mg/dl etwas größer als bei dem Vergleichsglukogramm, bei welchem die Schwankung 84 mg/dl beträgt.
Negative Vorzeichen bei den Parametern g und h besagen, daß die BZ-Werte am Nachmittag höher als am Vormittag liegen. Die genannten Parameter deuten bei beiden Glukogrammen auf eine leicht absteigende Tendenz des gesamten BZ-Tagesprofils hin.
Bei der Registrierung mit I < II ist sie etwas ausgeprägter.

In beiden Glukogrammen zeigt sich die rasch einsetzten Initialwirkung des MC-Rapitard.
Durch das größere I. Frühstück bei der Anordnung I > II wird der Insulinwirkung mit der größeren Kohlenhydratmenge entgegengewirkt. Beinhaltet das I. Frühstück nur die halbe Kohlenhydratmenge, so besteht bei dieser Patientin ebenfalls eine ideale Einstellung, wenngleich eine gewisse Gefahr der Hypoglykämie am Vormittag gegeben ist. Das größere II. Frühstück führt dann zu einem etwas stärkeren BZ-Anstieg, wobei das Profil im Tagesverlauf immer unter dem Vergleichsglukogramm liegt. Zum Zeitpunkt der 2. Insulininjektion liegen bei beiden Glukogrammen recht hohe BZ-Werte vor. Bei beiden Registrierungen, jedoch bei der Versuchsanordnung I < II noch ausgeprägter, liegt der BZ-Wert um 18.00 Uhr weit über dem Nüchternblutzuckerwert.
Insgesamt gesehen zeigt das Glukogramm mit der Frühstücksanordnung I < II größere Schwankungen und eine stärkere Labilität.

4.2.3 W. Ma., m. (Abb. 4)

Bei dem 33-jährigen Patienten W. Ma. wurde 14 Jahre zuvor der Diabetes mellitus festgestellt, der 3 Jahre lang mit nur geringem Erfolg mit oralen Antidiabetika behandelt wurde. Auch gelang später eine befriedigende Einstellung auf Insulin lange Zeit nicht, so daß der Patient wegen Stoffwechselentgleisungen mehrfach stationär behandelt werden mußte. Außerdem bestand ständig eine Hyperlipidämie.
Vor 8 Jahren mußte eine Ablatio retinae mit Laserkoagulation behandelt werden, und vor 4 Jahren, im Alter von 29 Jahren, wurde bei dem Patienten der Verdacht auf einen Myocardinfarkt geäußert.
Nach häufig wechselnder Insulintherapie erhielt der Patient zum Zeitpunkt der Registrierung seit 2 Wochen MC-Rapitard in einer Dosierung von 40 IE und 16 IE.

Tab. 6: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	255	180
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	- 2	- 22
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	5	- 22
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	46	108
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 20	- 72
f)	Max. - Min.	66	207
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	- 13	- 99
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	- 16	-100

Die Analyse der in Tab. 6 wiedergegebenen Parameter zeigt an, daß die Differenz der beiden NBZ-Werte 75 mg/dl ausmacht, wobei der NBZ bei der Registrierung mit I < II niedriger liegt. Bei der Frühstücksanordnung I > II liegt der Maximalwert am frühen Vormittag noch unter dem NBZ, während der Maximalwert am späteren Vormittag, der durch die Kohlenhydrat-

zufuhr zum II., in diesem Fall kleineren Frühstücks, hervorgerufen wird, leicht über den NBZ hinausgeht.
In dem Glukogramm mit I < II sind im Laufe des Vormittags keine BZ-Spitzen aufgetreten, denn die beiden in der definierten Zeit abgelesenen "Maximalwerte" liegen beide unter dem NBZ.
Der BZ-Abfall bei der Registrierung mit I < II ist jedoch ganz beträchtlich, und erreicht seinen Tiefstpunkt 108 mg/dl unter dem NBZ. Klinisch zeigte sich die Unterzuckerung in Form von beginnender Kaltschweißigkeit. Aus den Parametern b, c und d läßt sich somit die Gefahr zu einer Hypoglykämie bei der Registrierung mit I < II ablesen. Erst durch den Einfluß der Kohlenhydratzufuhr des II. in diesem Falle größeren Frühstücks wird ein weiteres Absinken des BZ-Spiegels aufgehalten. Bei der Untersuchung mit I > II liegt der Minimalwert am Vormittag nur 46 mg/dl unter dem NBZ.

Bei beiden Glukogrammen liegt der NBZ niedriger als der BZ-Wert um 18.00 Uhr. Bei der Versuchsanordnung I < II ist die Differenz der beiden Werte mit 72 mg/dl deutlich größer als bei der Registrierung mit I > II mit nur 20 mg/dl.
Die Tagesamplitude des BZ-Spiegels beträgt bei der Untersuchung I > II 66 mg/dl und liegt damit in durchaus akzeptablem Rahmen. In der Amplitude von 207 mg/dl der Vergleichskurve mit I < II äußert sich eine deutliche Instabilität.
Sowohl die Maximal- als auch die Minimalwerte beider Glukogramme liegen im Laufe des Nachmittags höher als die Vergleichswerte am Vormittag. Bei der Registrierung mit I < II ist der Anstieg der BZ-Kurve sehr viel steiler als beim Vergleichsglukogramm.
Alle Parameter der Registrierung mit I < II sind also deutlich schlechter zu beurteilen als die gleichen Parameter bei der Untersuchung mit I > II. Es deuten alle Werte des Glukogramms, bei dem zuerst die geringe Kohlenhydratmenge verabreicht wurde, auf eine ausgeprägte Instabilität des BZ mit der Neigung zur Hypoglykämie am Vormittag. Der niedrigere Ausgangswert bei dieser Registrierung ist sicherlich ungünstiger für den Verlauf der Kurve als der NBZ bei dem Vergleichsglukogramm mit I > II.

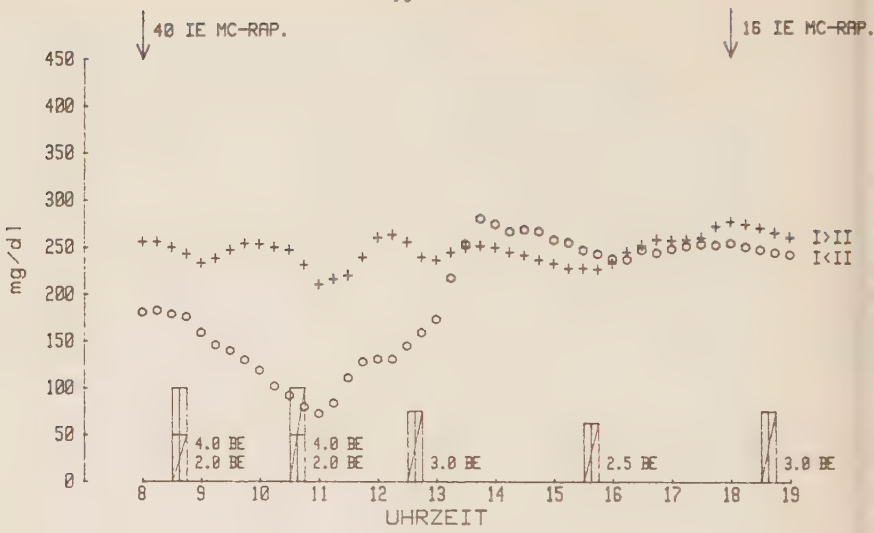

ABB.4. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 3 (W.MA.)

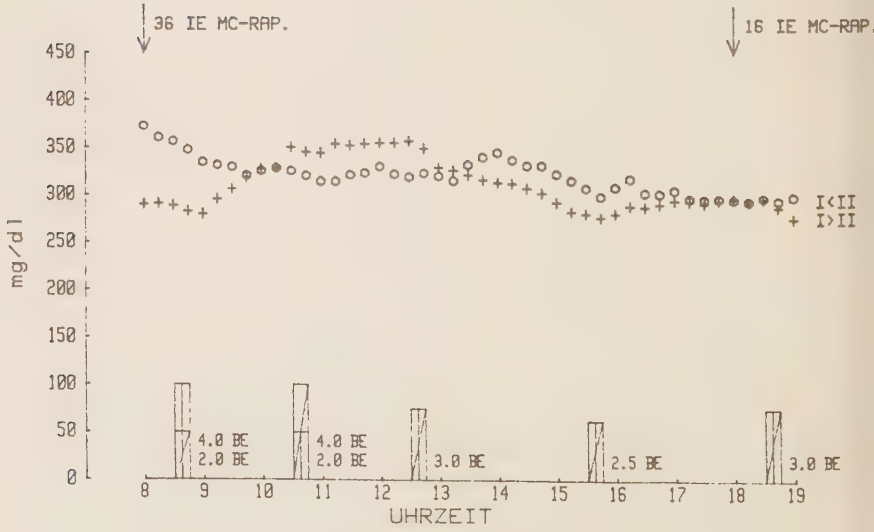

ABB.5. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 4 (H.WI.)

Ein NBZ von 180 mg/dl ist jedoch auch für einen Diabetiker ein relativ hoher Wert, so daß durch diesen Ausgangswert das Glukogramm nicht entscheidend, d.h. im Sinne einer Vorprogrammierung einer Hypoglykämie beeinflußt worden sein könnte.

Zusammenfassend zeigt sich bei diesem Patienten eindeutig, daß unter Verwendung von MC-Rapitard-Insulin das I. Frühstück größer als das II. sein sollte, um einen stabilen BZ-Verlauf zu erhalten. Hier wird deutlich, daß auch der BZ-Verlauf am Nachmittag stabil bleibt, wenn am Vormittag eine ausreichende BZ-Stabilität erreicht wurde. Bei einer idealen Einstellung sollte der gesamte Kurvenverlauf jedoch niedriger liegen.

4.2.4 H. Wi., m. (Abb. 5)

Bei dem 70-jährigen Patienten H. Wi. wurde vor 20 Jahren erstmals ein überhöhter Blutzuckerspiegel festgestellt. Mit Sulfonylharnstoffpräparaten und Diät gelang es bis vor 3 Jahren, den Blutzucker unter Kontrolle zu halten.
Vor 3 Jahren erfolgte dann die Umstellung auf Insulin. Seither erhält er Rapitard-Insulin, zuletzt in einer Dosierung von 36 IE und 16 IE MC-Rapitard.
Den Diabetes begleitende Komplikationen traten bislang nicht auf.

Tab. 7: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

	I > II	I < II
a) NBZ	289	372
b) $Max._{morg.}$ - NBZ	61	- 38
c) $Max._{mitt.}$ - NBZ	68	- 42
d) NBZ - $Min._{vorm.}$	10	58
e) NBZ - $BZ_{18.00}$	- 7	+ 77
f) Max. - Min.	82	79
g) $Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 28	+ 27
h) $Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 4	+ 21

Die Parameter aus Tab. 7 können wie folgt interpretiert werden:
Die Differenz der beiden NBZ-Werte, die beide weit über dem für Diabetiker angestrebten Wert liegen, beträgt 83 mg/dl. Während bei der Registrierung mit I > II im Laufe des Vormittags zwei deutliche, auf die Nahrungszufuhr zurückzuführende Blutzuckermaxima vorhanden sind, finden sich bei der Vergleichskurve mit I < II keine Blutzuckerspitzen im Laufe des Vormittags, vielmehr liegen alle Werte unter dem NBZ.
In der Registrierung mit I > II unterscheidet sich der BZ-Wert um 18.00 Uhr nur unwesentlich von dem NBZ, bei der Versuchsanordnung mit I < II liegt er jedoch um 77 mg/dl niedriger als der zugehörige NBZ.
Die Gesamtschwankung des Blutzuckertagesprofils liegt mit 82 mg/dl und 79 mg/dl bei beiden Kurven in der gleichen Größenordnung.
Die Parameter g und h besagen, daß sowohl bei der Registrierung mit I > II als auch bei der Vergleichskurve mit I < II die Maxima und Minima am Vormittag über den entsprechenden Werten am Nachmittag liegen und zwar in vergleichbarer Größenordnung.
Bis auf den überhöhten NBZ, der als Bezugspunkt für andere BZ-Werte unsere ausgewerteten Parameter verzerrt, zeigt die Kurve mit I < II einen ausgeglicheneren Verlauf.
Insgesamt muß man feststellen, daß die Blutzuckerkonzentrationen dieses Patienten bei beiden Registrierungen eindeutig zu hoch liegen. Auch hier zeigt sich, daß es nach I < II zu einem in diesem Falle mäßigen BZ-Abfall am Vormittag kommt, während bei I > II der BZ am Vormittag ansteigt. Bei der stark überhöhten BZ-Ausgnagslage wirkt sich allerdings der BZ-Abfall wie auch der postprandiale BZ-Anstieg klinisch nicht entscheidend aus.

4.2.5 P. Ro., m. (Abb. 6)

Bei dem 31-jährigen Patienten P. Ro. war der Diabetes mellitus schon seit 7 Jahren bekannt und mußte von Anfang an mit Insulin behandelt werden. Seit 6 Jahren spritzte der Patient Rapitard-Insulin und seit 2 1/2 Jahren das hochgereinigte MC-Rapitard.
Im allgemeinen gelang die Einstellung mit dem Insulin recht gut, der Blutzucker entgleiste jedoch leicht bei Infekten, so daß es deshalb doch zu mehreren Blutzuckerentgleisungen kam, die zu Krankenhausaufenthalten zur Neueinstellung der Insulintherapie führten.
Als Komplikationen des Diabetes mellitus traten Parästhesien in der rechten Hand, möglicherweise als Folge einer peripheren Polyneuropathie, sowie Mikroaneurysmen am Augenhintergrund auf.
Der Patient injizierte 44 IE und 28 IE MC-Rapitard täglich.

Tab. 8: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	178	286
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	126	4
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	110	38
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	20	99
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 62	-115
f)	Max. - Min.	146	214
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 50	- 77
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	- 12	-110

Die Parameter aus Tab. 8 zeigen, daß die beiden Glukogramme mit sehr unterschiedlichen NBZ-Werten beginnen. Die Differenz beträgt 108 mg/dl.
Die Registrierung mit der Frühstücksanordnung I > II zeigt im Laufe des Vormittags weit über dem NBZ liegende Maximal-

werte, während bei dem Vergleichsprofil keine echten Maxima bis zum Mittag zu erkennen sind. Der am späten Vormittag abgelesene Höchstwert liegt nur 38 mg/dl über dem NBZ. Umso ausgeprägter ist bei dieser Registrierung der Minimalwert am Vormittag, der 99 mg/dl unter dem NBZ liegt.
Bei dem Glukogramm mit I > II fällt der niedrigste Wert am Vormittag, initial vor Resorption des I. Frühstücks, nur um 20 mg/dl gegenüber dem NBZ ab.
Der Blutzuckerwert vor der zweiten Insulininjektion um 18.00 Uhr liegt bei beiden zu vergleichenden Glukogrammen weit über dem NBZ, jedoch bei der Registrierung mit I < II wesentlich mehr (115 mg/dl) als bei der Vergleichskurve mit 62 mg/dl.
Auch die Maximalschwankung im Laufe des ganzen Tages ist bei der Registrierung mit I < II mit 214 mg/dl ein Zeichen für noch größere Instabilität gegenüber der ebenfalls nicht geringen Amplitude von 146 mg/dl bei der Untersuchung mit I > II.
Das Blutzuckertagesprofil mit I < II zeigt im Laufe des Nachmittags sowohl einen höheren Maximal- als auch einen höheren Minimalwert als am Vormittag. Das gesamte Blutzuckerprofil ist gegenüber dem Vormittag angehoben. Bei der Registrierung mit I > II liegt der Maximalwert am Nachmittag um 50 mg/dl unter dem Vergleichswert am Vormittag und der Minimalwert um 12 mg/dl über dem entsprechenden Vergleichswert. Das spricht für eine stärkere Nivellierung des Blutzuckerprofils am Nachmittag.
Die große BZ-Amplitude, die starke Anhebung des BZ-Niveaus am Nachmittag, charakterisiert durch die Parameter e, g und h, sowie der starke Abfall zu einem Minimalwert am Vormittag 99 mg/dl unter dem NBZ, kennzeichnen die Frühstücksanordnung I < II als ausgesprochen ungünstig für diesen Patienten. Obwohl bei der Gabe des großen Frühstücks am frühen Morgen ein starker BZ-Anstieg resultiert, zeichnet sich diese Kurve über den ganzen Tag gesehen durch einen gleichmäßigeren Verlauf aus.

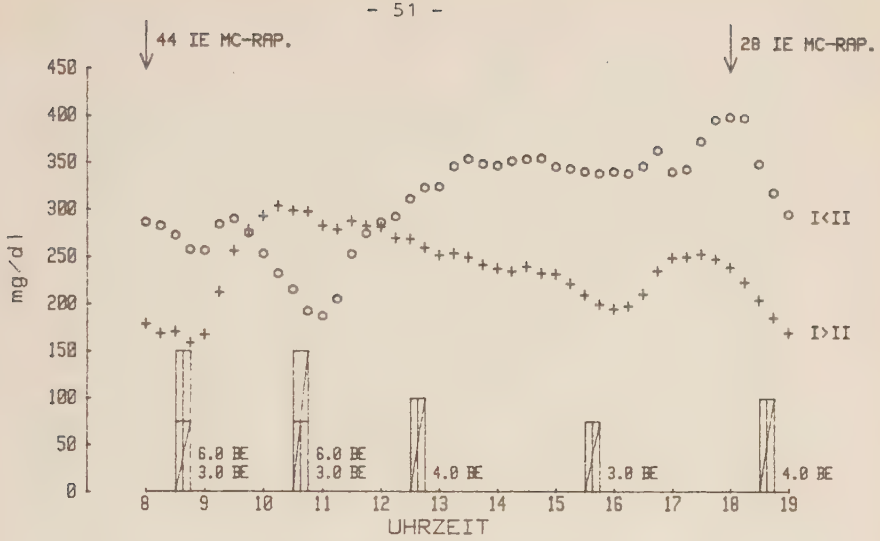

ABB.6. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 5 (P.RO.)

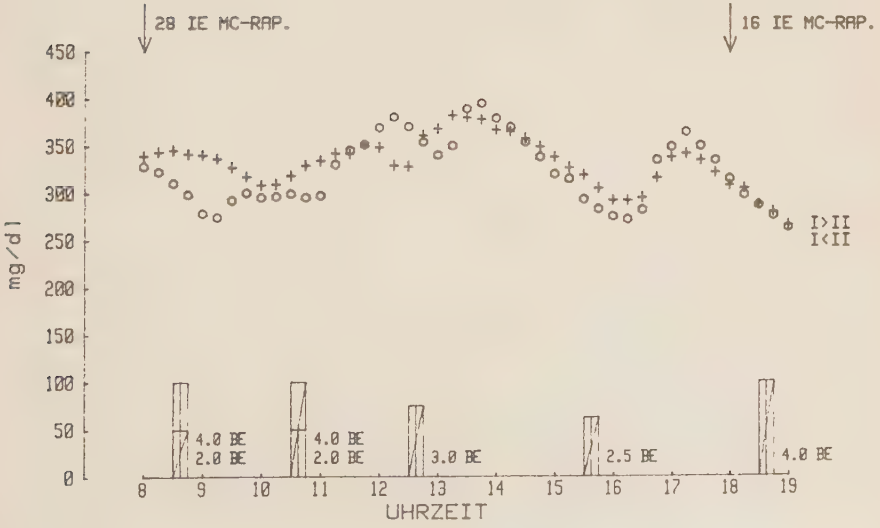

ABB.7. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 6 (B.GO)

4.2.6 B. Go., m. (Abb. 7)

Im Alter von 13 Jahren war bei dem nunmehr 25-jährigen Patienten der Diabetes mellitus aufgetreten. Er war damals mit Blutzuckerwerten von ca. 1000 mg/dl bewußtlos in die Klinik eingeliefert worden und mußte nach 3-tägigem Koma das Lesen und Schreiben neu erlernen. Seit 6 Jahren wird der Patient mit Rapitard behandelt, davon die letzten 2 1/2 Jahre mit MC-Rapitard. Der Patient kommt aber, vermutlich wegen unregelmäßigen Arbeitszeiten und Mißachtung der Diätvorschriften, häufig in schockähnliche Zustände.
Auch zu dem Zeitpunkt der Registrierung des BZ-Spiegels bei uns bestand unter der Gabe von 28 IE und 16 IE MC-Rapitard keine ideale Einstellung.

Tab. 9: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

	I > II	I < II
a) NBZ	339	328
b) $Max._{morg.}$ - NBZ	1	- 28
c) $Max._{mitt.}$ - NBZ	22	52
d) NBZ - $Min._{vorm.}$	31	54
e) NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 31	+ 13
f) Max. - Min.	116	123
g) $Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	- 21	- 15
h) $Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 42	+ 2

Die beiden NBZ-Werte unterscheiden sich nur unwesentlich voneinander. Die Differenz beträgt lediglich 11 mg/dl.
Bei der Registrierung mit I > II ist nur eine ganz leichte BZ-Erhebung am Vormittag zu erkennen. Der Minimalwert liegt 31 mg/dl unter dem NBZ. Das Vergleichsglukogramm weist einen BZ-Gipfel am späten Vormittag auf, 52 mg/dl über dem NBZ, und einen stärkeren Abfall zu einem Minimalwert von 54 mg/dl unter dem NBZ.

Die BZ-Werte um 18.00 Uhr, zum Zeitpunkt der zweiten Insulininjektion, liegen bei beiden Glukogrammen etwas niedriger als der NBZ.
Die Gesamtschwankungen beider Tagesprofile differieren wenig. Sie betragen 116 mg/dl und 132 mg/dl, wobei die Registrierung mit I < II die etwas größere Schwankung aufweist.
Die Tatsache, daß bei der Versuchsanordnung mit I > II der Maximalwert am Vormittag um 21 mg/dl niedriger liegt als der entsprechende Wert am Nachmittag, und der Minimalwert um 42 mg/dl höher, besagt, daß die BZ-Schwankungen am Nachmittag größer sind als am Vormittag. Das Blutzuckertagesprofil wird also im Laufe des Nachmittags unruhiger, das gesamte Niveau jedoch leicht gesenkt. Das gleiche gilt prinzipiell auch für die Registrierung mit I < II.
Auch hier besteht bei der Untersuchung mit I < II ein deutlicherer BZ-Abfall am frühen Vormittag mit entsprechend stärkerem Anstieg nach dem größeren II. Frühstück. Bei der Versuchsanordnung I > II verläuft die BZ-Kurve am Vormittag weniger unruhig. Konsequenzen für den BZ-Verlauf am Nachmittag ergeben sich durch die Variation der Frühstücke bei diesem Patienten jedoch kaum. Dies liegt möglicherweise daran, daß bei insgesamt zu hohem BZ-Niveau die BZ-Abfälle keinen gegenregulatorischen Effekt hervorrufen.

4.2.7 H. Sch., m. (Abb. 8)

Bei dem 25-jährigen Patienten begann der Diabetes mellitus vor 16 Jahren mit starker Gewichtsabnahme und Polydipsie. Die Blutzuckerwerte lagen bei 800-900 mg/dl. Er mußte von Anfang an mit Insulin behandelt werden. Vor 10 Jahren kam der Patient in ein Coma diabeticum, das 3 Tage anhielt. Leichtere hyperglykämisch bedingte Bewußtseinstrübungen traten häufiger auf. Als Reaktion auf verschiedenen Insulinpräparationen kam es zu allergischen Hauterscheinungen. Anamnestisch ist eine ausgeprägte Infektanfälligkeit bekannt. Seit einer Woche vor der Registrierung wurde der Patient mit 52 IE und 24 IE MC-Monotard behandelt und vertrug dieses gut.

Tab. 10: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	250	278
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	40	34
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	77	16
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	0	3
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 3	+ 40
f)	Max. - Min.	165	135
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	- 74	- 38
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 14	+ 60

Die Analyse der Parameter ergibt folgenden Befund:
Die beiden NBZ-Werte differieren nur um 28 mg/dl. Die Maximalwerte am Vormittag liegen bei stärker betontem I. Frühstück (I > II) deutlich höher als bei dem Vergleichsglukogramm. Die Abweichung des Minimalwertes vom NBZ beträgt 0 bzw. 3 mg/dl. Hierdurch wird dokumentiert, daß keine Tendenz zu abfallenden BZ-Werten am Vormittag besteht.
Der BZ-Wert um 18.00 Uhr weicht nur bei der Registrierung mit I < II entscheidend vom NBZ ab, indem er 40 mg/dl unter

diesem liegt. Die Gesamtschwankung der beiden Glukogramme ist bei der Versuchsanordnung mit I > II etwas größer (165 mg/dl) als bei der Vergleichsregistrierung (135 mg/dl).

Der Vergleich der beiden Maximalwerte ist in diesem Falle irreführend, da, wie man der Kurve entnehmen kann, ein Hauptmaximum kurz nach der Mittagszeit verzeichnet wird. Der "Maximalwert" am Vormittag wurde innerhalb einer durch unsere Definition für Max.$_{vorm.}$ festgelegten Zeitspanne abgelesen und liegt dabei auf dem ansteigenden Schenkel des Hauptmaximums. Er stellt somit keinen wirklichen Maximalwert dar.
Der BZ-Abfall, charakterisiert durch die Minimalwerte, war bei der Registrierung mit I < II am Nachmittag gegenüber dem Vormittag ausgeprägter.

Die Registrierung, bei der die Gabe des kleineren Frühstücks als I. Frühstück erfolgte, zeichnet sich durch geringere BZ-Schwankungen, langsamere BZ-Änderungen und einen insgesamt gleichmäßigeren BZ-Verlauf aus, trotz eines kontinuierlichen BZ-Abfalls am Nachmittag.
Bei diesem Patienten besteht unter der Therapie mit MC-Monotard keine entscheidende Beeinflussung des BZ-Verlaufs am Vormittag durch die Änderung der BE-Anteile zu den Frühstücken.

4.2.8 L. He., w. (Abb. 9)

Vor 16 Jahren wurden bei der 73-jährigen Patientin erstmals erhöhte Blutzuckerwerte von ca. 300 mg/dl festgestellt. Bis vor einem Jahr konnte der Diabetes mellitus mit oralen Antidiabetika behandelt werden. Dann traten Anzeichen einer peripheren arteriellen Verschlußkrankheit auf und die Patientin wurde auf Insulin umgestellt. Seit 2 Monaten wird die Patientin mit MC-Monotard behandelt. Zum Zeitpunkt der Registrierung lag die Dosierung bei 34 IE und 6 IE MC-Monotard.

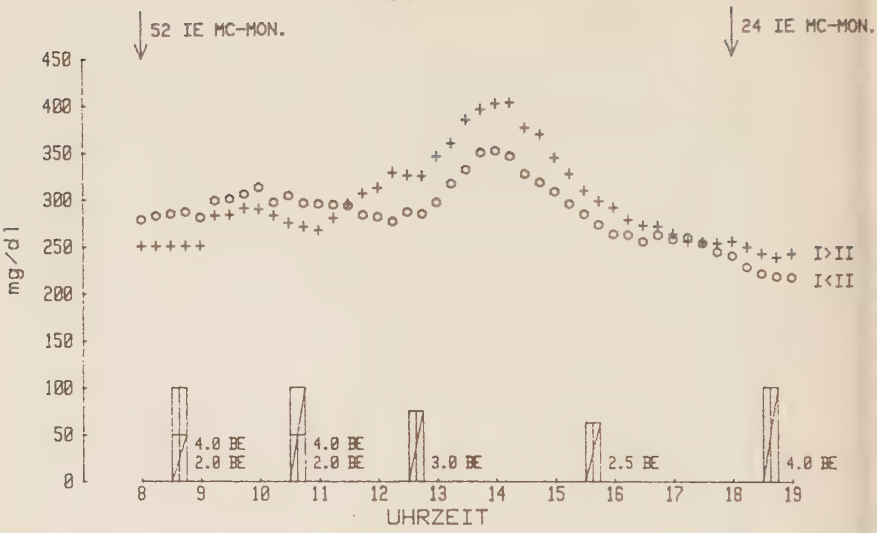

ABB.8. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 7 (H.SCH.)

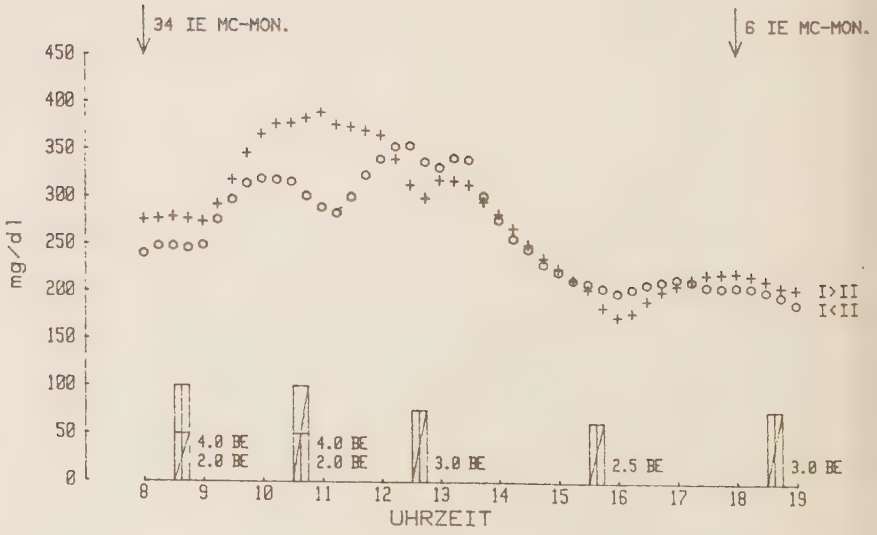

ABB.9. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DER PATIENTIN 8 (L.HE.)

Tab. 11: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	275	239
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	107	79
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	113	114
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	2	0
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 55	+ 34
f)	Max. - Min.	215	166
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 71	+ 13
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+100	+ 52

Das Ergebnis der Analyse der Parameter aus Tabelle 11 lautet folgendermaßen:
Beide NBZ-Werte liegen recht hoch. Ihre Differenz beträgt 36 mg/dl. Die Vergleichsglukogramme beider Versuchsanordnungen erreichen am späten Vormittag einen in gleicher Höhe (113 und 114 mg/dl) über dem NBZ liegenden Maximalwert. Bei der Registrierung mit I > II ist der Anstieg dazu steiler und der Gipfel früher als bei der Vergleichskurve. BZ-Werte unter dem NBZ sind am Vormittag praktisch nicht vorhanden. Die blutzuckersenkende Wirkung von MC-Monotard ist hier im Laufe des Vormittags noch nicht voll zur Geltung gekommen. Der NBZ liegt in beiden Fällen über dem BZ um 18.00 Uhr, bei der Registrierung mit I > II etwas deutlicher als bei der Vergleichskurve. Die Gesamtschwankung des BZ-Spiegels im Laufe des Tages ist mit 215 mg/dl bei der Gabe des großen Frühstücks am frühen Morgen sehr viel größer, als die durch die Gabe des kleinen Frühstücks als I. Frühstück hervorgerufene BZ-Schwankung von 166 mg/dl. Alle Werte, sowohl die Maxima als auch die Minima liegen bei beiden Kurven im Laufe des Vormittags höher als am Nachmittag. Dabei ist der Abfall beider Werte gegenüber den Vormittagswerten bei der Versuchsanordnung mit I > II sehr viel drastischer als bei der Vergleichsregistrierung. Das BZ-Tagesprofil mit der Ver-

suchsanordnung I < II zeichnet sich insgesamt gesehen durch eine geringere Amplitude der BZ-Schwankung aus.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei der Registrierung mit I > II nach dem größeren I. Frühstück ein starker BZ-Anstieg folgt, der den gesamten Vormittag beherrscht.
Bei der Untersuchung mit I < II ist der BZ-Anstieg nach dem I. Frühstück insgesamt geringer und schneller beendet. Allerdings wird durch das größere II. Frühstück wieder ein hoher BZ-Anstieg um die Mittagszeit bewirkt.
Die Frühstücksvariationen haben bei dieser Patientin keinen Einfluß auf das BZ-Verhalten am Nachmittag. In beiden Fällen kommt es zu einem kontinuierlichen BZ-Abfall am Nachmittag bis hin zur Abendinjektion.

4.2.9 C. He., m. (Abb. 10)

Vor 4 Jahren wurde bei dem 29-jährigen Patienten der Diabetes mellitus festgestellt und mußte gleich mit Insulin behandelt werden. In der Familie sind weitere Fälle von Zuckerkrankheit bekannt. Seit einer Woche vor der Registrierung wurde der Patient mit MC-Monotard in einer Dosierung von 16 IE und 8 IE behandelt.

Tab. 12: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

	I > II	I < II
a) NBZ	155	138
b) $Max._{morg.}$ - NBZ	91	70
c) $Max._{mitt.}$ - NBZ	88	73
d) NBZ - $Min._{vorm.}$	73	10
e) NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 38	- 70
f) Max. - Min.	182	88
g) $Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+101	- 8
h) $Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 18	- 34

Die genaue Betrachtung der Parameter aus Tab. 12 zeigt Folgendes:
Beide NBZ-Werte liegen in einem für Diabetiker akzeptablen Bereich und differieren nur um 17 mg/dl.
Die Maximalwerte am Vormittag liegen bei beiden Registrierungen deutlich über dem NBZ, wobei in der Versuchsanordnung I > II höhere Werte erreicht werden und die Betonung mehr am frühen Vormittag liegt, während bei der Früstücksverteilung I < II zwei etwa gleich hohe Maxima erreicht werden.
Nach dem relativ starken BZ-Anstieg bei der Registrierung mit I > II folgt ein steiler Abfall zu einem Minimalwert 73 mg/dl unter dem NBZ, der aber klinisch gesehen noch keiner Hypoglykämie entspricht. Die BZ-Schwankung am Vormittag ist mit 164 mg/dl bei dieser Registrierung beträchtlich. Die Vergleichsregistrierung fällt dagegen nur zu einem Minimum um 10 mg/dl unter den NBZ ab.
Die BZ-Werte am Abend, zum Zeitpunkt der 2. Insulininjektion, weichen deutlich voneinander ab. Bei der Frühstücksverteilung I > II liegt der BZ-Wert um 18.00 Uhr um 38 mg/dl unter dem NBZ, während bei der Versuchsanordnung mit I < II der Vergleichswert um 18.00 Uhr um 70 mg/dl über dem NBZ liegt.
Die Blutzuckeramplitude ist bei der Frühstücksverteilung I > II mit 182 mg/dl mehr als doppelt so groß wie die Tagesschwankung der Vergleichsregistrierung mit nur 88 mg/dl.
Der Maximalwert am Nachmittag liegt bei I > II um 101 mg/dl unter dem Maximalwert am Vormittag. Der Blutzuckerspiegel senkt sich also bei einer geringeren Schwankungsbreite auf ein niedrigeres Niveau. Die Registrierung mit der Frühstücksverteilung I < II zeigt zwischen den Maximalwerten am Vor- und Nachmittag kaum einen Unterschied. Der Minimalwert am Nachmittag liegt um 34 mg/dl höher als der Vergleichswert.

Das Blutzuckertagesprofil, welches bei der Frühstücksanordnung I > II gemessen wurde, ist recht ungünstig, da nach dem I. Frühstück ein sehr kräftiger BZ-Anstieg erfolgt. Der spätere BZ-Abfall kann durch das II. Frühstück nicht aufgefangen werden, so daß um die Zeit des Mittagessens eine Hypoglykämiegefahr besteht, die durch die Einnahme des Mittag-

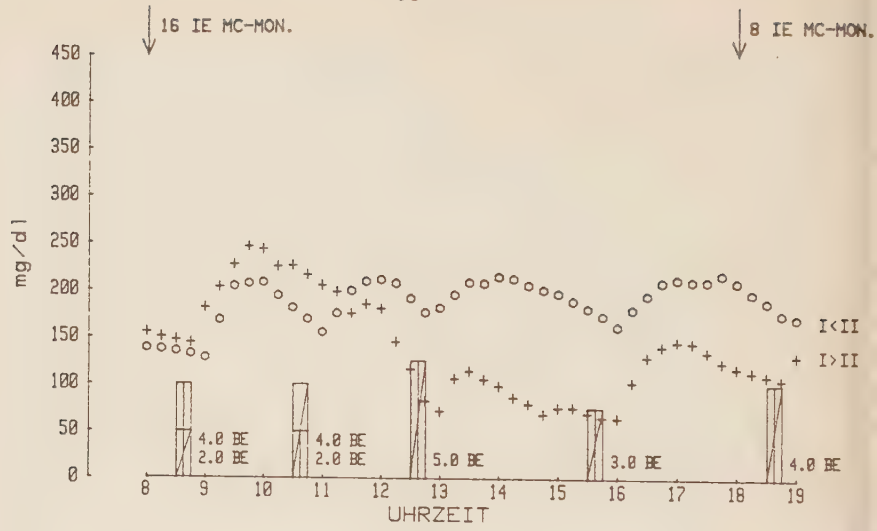

ABB.10. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 9 (C.HE.)

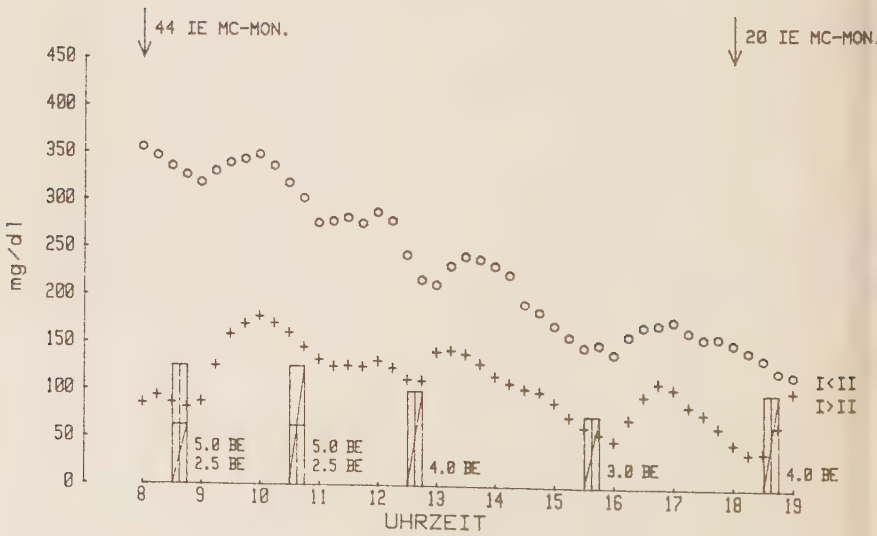

ABB.11. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 10 (H.RÜ.)

essens gerade abgefangen wird.
Allerdings ist die Kohlenhydratmenge des Mittagessens nicht ausreichend, so daß bis zur Nachmittagsmahlzeit relativ niedrige BZ-Werte bestehen.
Die Registrierung mit der Frühstücksanordnung I < II zeichnet sich insgesamt gesehen durch einen gleichmäßigeren Verlauf und eine sehr viel geringere Tagesschwankung aus.

4.2.10 H. Rü., m. (Abb. 11)

Bei dem 30-jährigen Patienten H. Rü. war seit 7 Jahren ein von Anfang an insulinpflichtiger Diabetes mellitus bekannt. In der Familie lagen weitere Erkrankungen an Diabetes mellitus vor.
Erst 3 Tage vor der Untersuchung war der Patient von zweimaligen Injektionen von Optisulin auf MC-Monotard umgestellt worden. Er injizierte 44 IE und 20 IE MC-Monotard-Insulin.

Tab. 13: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

	I > II	I < II
a) NBZ	85	355
b) $Max._{morg.}$ - NBZ	92	- 7
c) $Max._{mitt.}$ - NBZ	47	- 67
d) NBZ - $Min._{vorm.}$	4	138
e) NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 38	+203
f) Max. - Min.	140	236
g) $Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 34	+113
h) $Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 44	+ 98

Vermutlich wurde die Untersuchung zu früh nach der Umstellung von Optisulin auf MC-Monotard vorgenommen.
Das Glukogramm mit der Frühstücksanordnung I > II zeigt von dem sehr niedrigen NBZ ausgehend einen ausgeprägten BZ-An-

stieg am frühen Morgen und einen geringeren am späten Vormittag. Der Minimalwert am Vormittag liegt nur wenig unter dem NBZ. Durch die Parameter e, g und h wird die leicht absteigende Gesamttendenz des BZ-Tagesprofils ausgedrückt. Die BZ-Amplitude beträgt 140 mg/dl.
Das Vergleichsglukogramm mit I < II zeigt ausgehend von dem sehr hohen NBZ-Wert von 355 mg/dl einen abfallenden Verlauf, welcher durch die jeweils nach den Mahlzeiten auftretenden flachen BZ-Gipfel nicht in seiner Tendenz beeinflußt wird. Der hohe Ausgangswert muß entweder auf unvernünftige Nahrungszufuhr vor der Registrierung zurückgeführt werden oder ist Ausdruck einer noch nicht stabilen Einstellung auf MC-Monotard. Denkbar wäre auch, daß in der Nacht vor der Registrierung eine Hypoglykämie vorausging und der hohe NBZ Folge einer Gegenregulation ist.
Die beiden Glukogramme zeigen, daß die Wirkung der Morgendosis des Insulins sehr kräftig ist. Bei der Registrierung mit I > II führt dies, sicherlich unabhängig von der Art der Kohlenhydratverteilung auf die beiden Frühstücke, zu bedrohlich hypoglykämischen Werten vor der Nachmittags- und Abendmahlzeit. Bei diesem Patienten wäre eine Erniedrigung der Insulindosen erforderlich gewesen.

4.2.11 H. Eg., m. (Abb. 12)

Seit 15 Jahren war bei dem 52-jährigen Patienten H. Eg. die Zuckerkrankheit bekannt. Zunächst konnte der Diabetes mit Diät und oralen Antidiabetika unter Kontrolle gehalten werden. Nach mehreren Stoffwechselentgleisungen erhielt der Patient seit 9 Monaten Insulin. Die Behandlung mit MC-Monotard wurde seit 4 Monaten durchgeführt. Bei der Untersuchung lag die Dosierung bei 36 IE und 18 IE MC-Monotard. Der Patient hatte bereits einen Herzinfarkt durchgemacht und klagte über Hyperästhesien aller Gelenke und der Haut.

Tab. 14: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	311	258
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	79	75
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	86	114
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	10	2
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 28	- 25
f)	Max. - Min.	124	124
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 5	- 8
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 28	- 5

Die Analyse der Parameter der beiden Vergleichglukogramme zeigt keine entscheidenden Differenzen. Der Abstand der beiden NBZ-Werte voneinander beträgt 53 mg/dl.
Der Anstieg des BZ am frühen Morgen liegt trotz unterschiedlicher Kohlenhydratzufuhr zum I. Frühstück bei beiden Kurven in vergleichbarer Höhe. Das BZ-Tagesprofil mit der Frühstücksanordnung I < II weist jedoch am späteren Vormittag einen sehr viel stärkeren zweiten BZ-Anstieg als das Vergleichsglukogramm auf.
Die Minimalwerte beider Registrierungen liegen am Vormittag nur leicht unter dem NBZ.
Der BZ-Wert um 18.00 Uhr liegt bei der Frühstücksanordnung I > II um 28 mg/dl unter dem NBZ, bei der Vergleichskurve um 25 mg/dl darüber.
Eine absteigende Tendenz des BZ zeigt sich bei der Registrierung mit I > II auch an den Parametern g und h. Demgegenüber ist bei der Vergleichsregistrierung bei beiden Extremwerten ein leichter Anstieg zu erkennen.
Die Gesamtschwankung des BZ-Tagesprofils ist bei beiden Kurven mit 124 mg/dl identisch.
Insgesamt zeigen beide Glukogramme einen starken Einfluß der Nahrungsaufnahme zu den beiden Frühstücken, wobei auch schon die niedrigere Kohlenhydratmenge zum I. Frühstück einen kräftigen BZ-Anstieg provoziert.

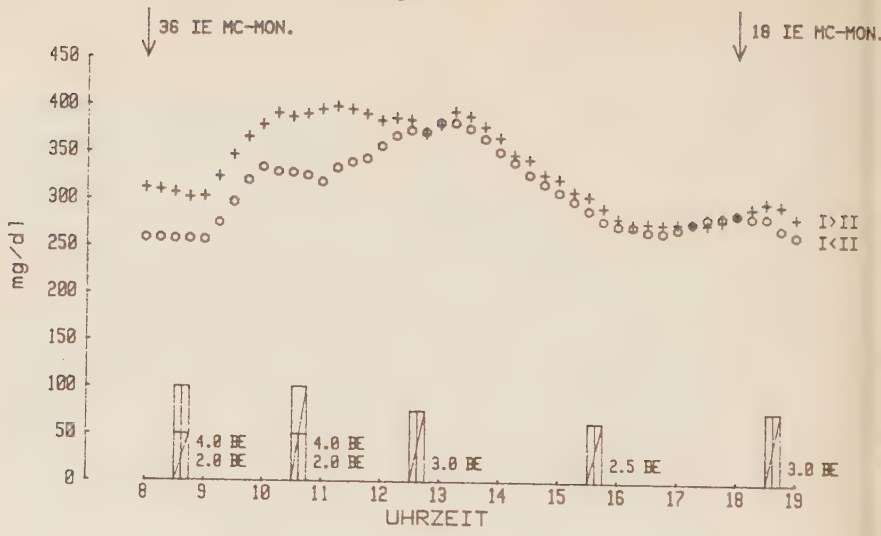

ABB.12. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 11 (H.EG.)

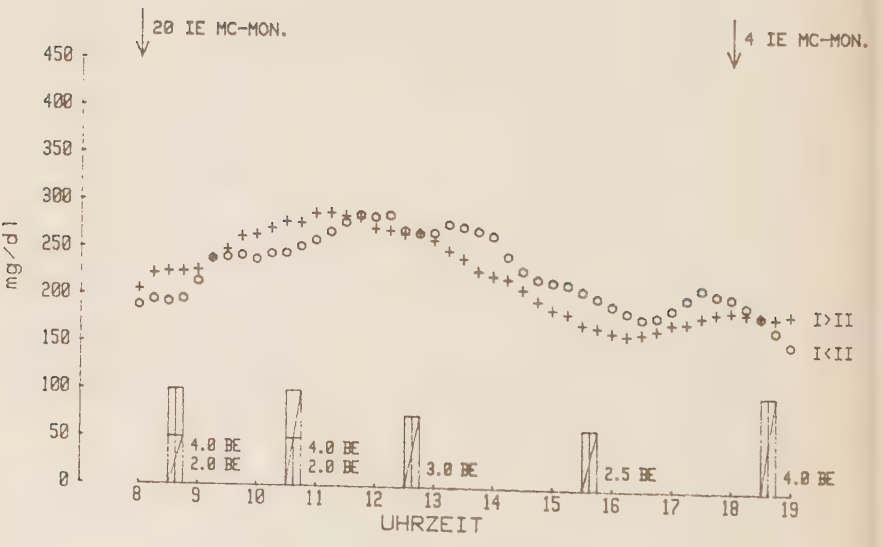

ABB.13. BLUTZUCKERTAGESPROFILE DES PATIENTEN 12 (W.KE.)

Die späteren Mahlzeiten (Mittagessen und Nachmittagessen) haben einen geringeren Einfluß auf den Verlauf des BZ-Spiegels.
Hieraus kann wie auch schon bei den vorher besprochenen Kurven auf eine stärker einsetztende Wirkung des MC-Monotard erst ab Mittag geschlossen werden.

4.2.12 W. Ke., m. (Abb. 13)

Der 35-jährige Patient W. Ke. litt seit 3 Jahren an einem von Anfang an insulinpflichtigen Diabetes mellitus und wurde seither mit MC-Monotard behandelt. Die jetzige Medikation mit zweimaliger Insulininjektion erfolgte seit einem Jahr. Der Patient hatte eine beginnende Retinopathie und gab Paraesthesien in den Beinen an.

Tab. 15: Parameter aus den beiden Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	205	188
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	73	64
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	83	98
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	0	0
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 16	- 15
f)	Max. - Min.	126	132
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 28	+ 9
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 43	+ 36

Der Vergleich der Parameter der beiden Glukogramme zeigt keine großen Unterschiede.
Die Differenz der beiden NBZ-Werte beträgt nur 17 mg/dl. Beide zu vergleichenden Kurven zeigen den höheren BZ-Wert erst am späten Vormittag, wobei bei der Versuchsanordnung

I < II der Anstieg geringgradig höher ist.
Unter dem NBZ liegende Minimalwerte sind im Laufe des Vormittags in beiden Kurven nicht verzeichnet.
Bei der Untersuchung mit I > II liegt der BZ-Wert um 18.00 Uhr 16 mg/dl unter dem NBZ, während er bei der Vergleichskurve 15 mg/dl darüber liegt.
Die Gesamtamplitude bewegt sich mit 126 und 132 mg/dl bei beiden Kurven in der gleichen Größenordnung.
Beide Glukogramme, das mit I > II in stärkerem Maße, zeigen sowohl bei den Maximalwerten als auch bei den Minimalwerten am Nachmittag eine absteigende Tendenz gegenüber den entsprechenden Werten am Vormittag.
Ein eindeutiger Unterschied in der BZ-Kurven-Qualität läßt sich hier bei den Tagesprofilen mit unterschiedlicher BE-Verteilung am Vormittag nicht erkennen.
Beide Glukogramme verlaufen recht ähnlich. Es zeigt sich jedoch auch hier erneut die Tendenz zu niedrigen BZ-Werten am Nachmittag.

4.3 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN

4.3.1 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN DER MIT MC-RAPITARD-INSULIN BEHANDELTEN PATIENTEN (n = 6) (Abb. 14)

Tab. 16: Parameter aus den Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	255	238
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	37	- 21
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	34	6
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	15	56
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 18	- 29
f)	Max. - Min.	57	95
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 8	- 33
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 5	- 44

Die mittlere NBZ-Lage der untersuchten Diabetiker liegt deutlich zu hoch.
Die Kurve mit der Frühstücksverteilung I > II zeigt einen relativ ausgeglichenen Verlauf. Am Vormittag sind zwei BZ-Spitzen zu erkennen (Parameter b und c) und nur ein leichter BZ-Abfall (Parameter d).
Die Vergleichskurve mit I < II zeigt hingegen einen weniger ausgewogenen Verlauf. Es sind keine BZ-Spitzen am Vormittag zu erkennen, dafür aber ein ausgeprägter BZ-Abfall von 56 mg/dl unter den NBZ.
Durch das II. größere Frühstück erfolgt dann ein kräftiger BZ-Anstieg. Die Gesamtamplitude des Glukogramms mit I < II umfaßt mit 95 mg/dl einen weit größeren Bereich als die Amplitude der Vergleichskurve mit 57 mg/dl. Die Parameter e, g und h verdeutlichen den BZ-Anstieg zu einem höheren BZ-Niveau am Nachmittag.
Der Unterschied der beiden Vergleichskurven ist eindeutig. Es läßt sich klar erkennen, daß mit der Frühstücksanordnung I > II

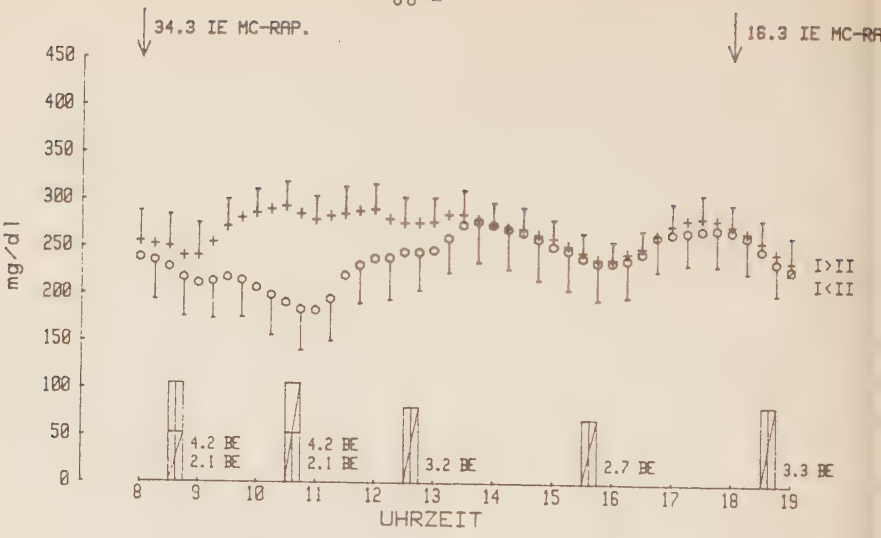

ABB.14. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN PATIENTEN (N=6). MITTELWERTE + BZW. - SEM

unter Verwendung von MC-Rapitard-Insulin ein günstigeres BZ-Tagesprofil erzielt werden kann. Bei der Frühstücksverteilung I < II besteht bei niedrigeren Ausgangswerten, die ja durchaus anzustreben wären, die Gefahr einer Hypoglykämie am Vormittag.

4.3.2 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN DER MIT MC-MONOTARD-INSULIN BEHANDELTEN PATIENTEN (n = 5) (Abb. 16)

Tab. 17: Parameter aus den Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	239	220
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	70	62
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	69	74
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	0	0
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 27	- 7
f)	Max. - Min.	115	108
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 22	- 8
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 45	+ 23

Die Glukogramme des Patienten 10.(H. Rü.) wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, da beide abnorm verliefen und deshalb mit den anderen nicht vergleichbar sind. Der Vollständigkeit halber wurde in Abb. 15 das BZ-Verhalten aller 6 mit MC-Monotard behandelten Patienten dargestellt.

Der NBZ stellt in beiden zu vergleichenden Mittelwertskurven gleichzeitig auch den niedrigsten BZ-Wert am Vormittag dar. Der maximale Anstieg der BZ-Tagesprofile ist bei beiden Mittelwertskurven etwa gleich hoch und erfolgt zeitlich nach der Gabe des größeren Frühstücks.
Die Amplituden der Mittelwertskurven sind mit 115 mg/dl und 108 mg/dl nicht sehr unterschiedlich.

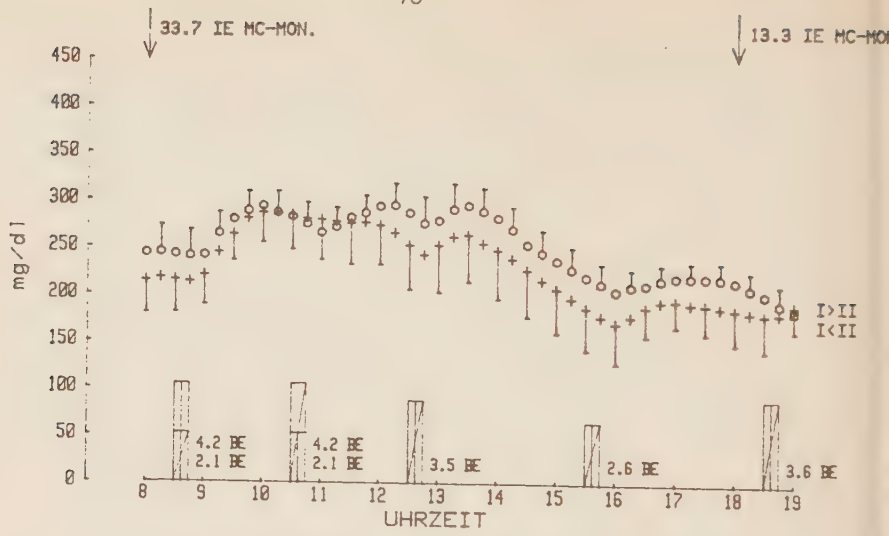

ABB.15. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN PATIENTEN (N=6). MITTELWERTE + BZW. - SEM

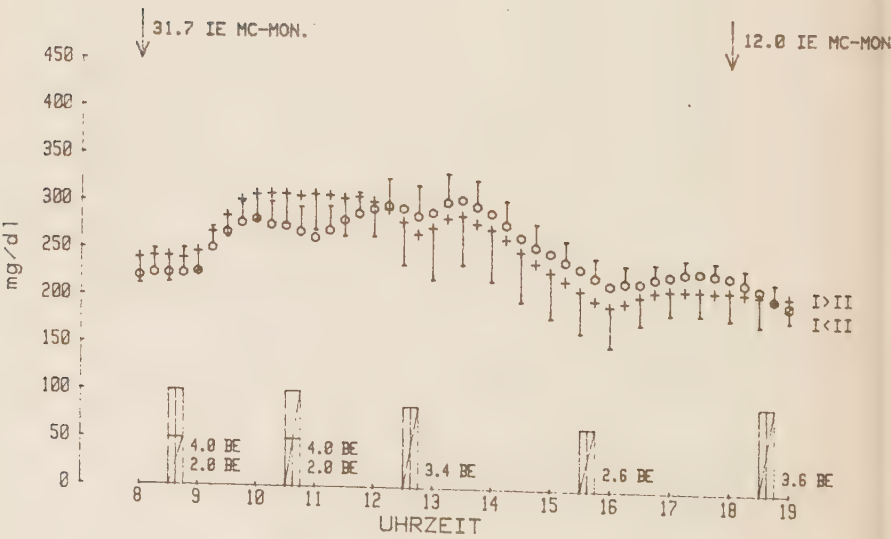

ABB.16. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN PATIENTEN (N=5). MITTELWERTE + BZW. - SEM

Bei der Versuchsanordnung I > II zeigen die Parameter e, g und h eine Senkung des Blutzuckerniveaus im Tagesverlauf an. Bei der Vergleichskurve mit der Anordnung I < II wird durch die gleichen Parameter ein leichter Anstieg des Maximalwertes hervorgehoben, während gleichzeitig der Minimalwert absinkt. Die Amplitude des Blutzuckertagesprofils ist also am Nachmittag größer als am Vormittag.
Ein entscheidender Unterschied in der Auswirkung der beiden Frühstücksanordnungen auf den BZ-Spiegel läßt sich nicht erkennen. Beide Kurven zeichnen sich durch einen relativ steilen BZ-Anstieg am Morgen und einen ansonsten unauffälligen Kurvenverlauf aus.
Den von uns registrierten Blutzuckertagesprofilen zu Folge wäre es möglicherweise günstiger, die KH-Mengen zu den beiden Frühstücken niedriger und eventuell gleich hoch zu halten, während mittags und insbesondere nachmittags eine größere BE-Anzahl gegeben werden sollte.

4.4 DIFFERENZIERUNG DES UNTERSUCHTEN PATIENTENGUTES NACH DIABETESTYPEN

Bei der genaueren Untersuchung unseres Patientengutes stellte sich heraus, daß ohne vorherige Planung sowohl in der Gruppe der mit MC-Rapitard-Insulin als auch in der Gruppe der mit MC-Monotard Behandelten zwei ältere Patienten waren, die zunächst mit oralen Antidiabetika behandelt werden konnten und erst sekundär auf Insulin eingestellt werden mußten.
Der Definition zu Folge handelt es sich bei unseren Patienten in strengerem Sinn bei allen um Typ-I-Diabetiker, da alle zum Zeitpunkt der Untersuchung insulinpflichtig waren (Pfeiffer 1982).
Zur besseren Unterscheidung im folgenden Text werden wir jedoch des weiteren von Typ-I-Diabetikern und Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen sprechen. Dieses erfolgt in Anlehnung an Philipps et al. (1979) und Bachmann (1982).

4.4.1 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN DER MIT MC-RAPITARD-INSULIN BEHANDELTEN TYP-I-DIABETIKER n = 4 (Abb. 17)

Tab. 18: Parameter aus den Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	228	226
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	35	- 23
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	38	20
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	14	63
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 23	- 57
f)	Max. - Min.	62	129
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	- 4	- 46
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 6	- 64

Die beiden Mittelwertskurven gehen von praktisch gleichen NBZ-Werten aus.
Bei der Untersuchung mit der Frühstücksanordnung I > II folgen einem leichten BZ-Abfall von 14 mg/dl zwei BZ-Spitzen von 35 und 38 mg/dl, die nach einer Kohlenhydratzufuhr von durchschnittlich 4,5 BE recht gering sind. Der BZ um 18.00 Uhr liegt zwar 23 mg/dl über dem NBZ, jedoch zeigt sich in den Parametern g und h keine Änderung des gesamten Blutzuckerspiegelniveaus. Die Gesamtamplitude beträgt nur 62 mg/dl.

Bezieht man sich auf die Forderung, daß es bei Diabetikern ein BZ-Verhalten zu erzielen gilt, das dem Stoffwechselgesunder entspricht, kann diese Mittelwertskurve zumindest im Hinblick auf den recht gleichmäßigen Verlauf als günstig gelten.

Demgegenüber zeigt die Vergleichskurve mit I < II einen sehr viel unausgewogeneren Verlauf. Der BZ-Spiegel sinkt am Morgen zu einem Wert, der 63 mg/dl unter dem NBZ liegt, ab und zeigt erst am späten Vormittag wieder die Tendenz zum Anstieg. Im Laufe des Nachmittags werden dann beträchtlich höhere Werte als am Vormittag erreicht (Parameter e, g und h). Die Gesamt-

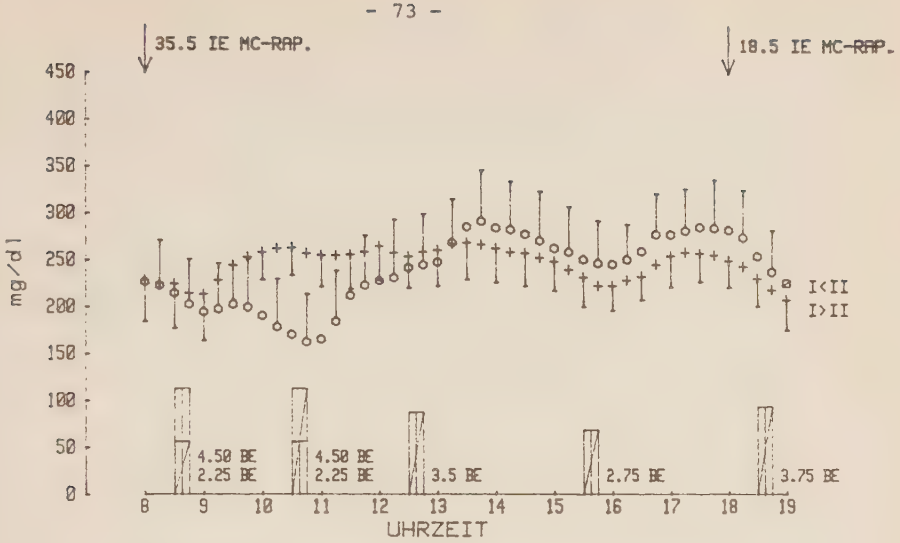

ABB.17. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN TYP-I-DIABETIKERN (N=4). MITTELWERTE + BZW. - SEM

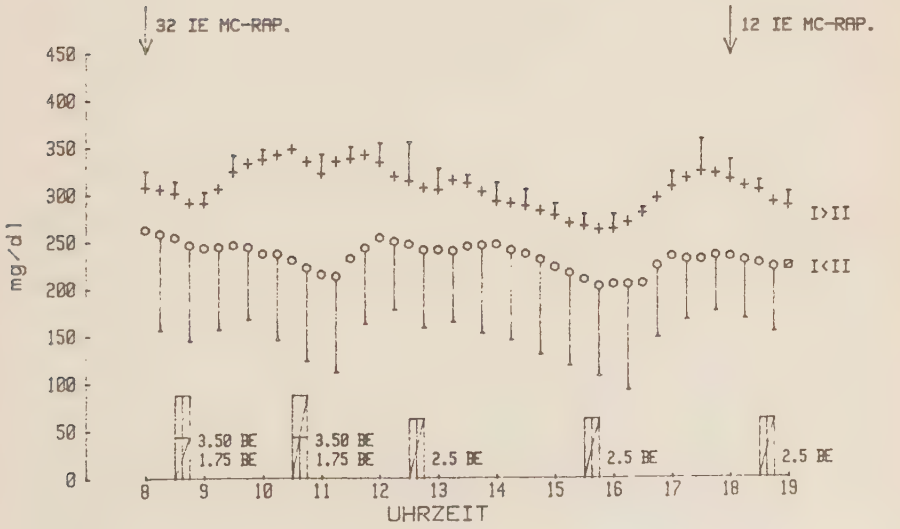

ABB.18. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN "TYP-II-DIABETIKERN" (N=2). MITTELWERTE + BZW. - SEM

schwankung ist mit 129 mg/dl mehr als doppelt so groß wie die der Vergleichskurve.
Bei Typ-I-Diabetikern stellt sich somit eindeutig die Frühstücksanordnung I > II als die günstigere heraus.

4.4.2 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN DER MIT MC-RAPITARD-INSULIN BEHANDELTEN TPY-II-DIABETIKER MIT SEKUNDÄR-VERSAGEN n = 2 (Abb. 18)

Tab. 19: Parameter aus den Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	308	262
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	41	- 16
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	35	- 8
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	17	49
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	- 9	+ 27
f)	Max. - Min.	86	58
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 23	+ 14
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 28	+ 9

Die NBZ-Werte der Mittelwertskurven liegen beide sehr hoch und differieren um 46 mg/dl.
Bei der Versuchsanordnung mit I > II sind zwei deutliche BZ-Spitzen am Vormittag zu erkennen und ein Minimalwert, der um 17 mg/dl unter dem NBZ liegt. Der BZ-Wert um 18.00 Uhr ist 9 mg/dl höher als der NBZ. Die Gesamtamplitude der Kurve mit I > II beträgt 86 mg/dl. Die Parameter g und h zeigen ein Absinken sowohl des Maximalwertes als auch des Minimalwertes am Nachmittag gegenüber den Werten am Vormittag bei etwa gleichbleibender Amplitude.

Die Vergleichskurve mit der Frühstücksanordnung I < II weist keine BZ-Spitzen am Vormittag auf. Der Minimalwert sinkt

hier gegenüber dem NBZ um 49 mg/dl ab, also sehr viel mehr als bei einer stärkeren Betonung des I. Frühstücks. Der BZ um 18.00 Uhr liegt um 27 mg/dl niedriger als der NBZ. Die Schwankung des BZ-Spiegels im Laufe des ganzen Tages umfaßt nur 58 mg/dl. Sowohl Maximal- als auch Minimalwert sinken am Nachmittag weniger als bei der Vergleichskurve gegenüber den entsprechenden Werten am Vormittag ab.
Aufgrund der geringeren BZ-Amplitude und des stabileren BZ-Niveaus kann die Registrierung mit I < II als die günstigere gelten.

4.4.3 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN DER MIT MC-MONOTARD-INSULIN BEHANDELTEN TYP-I-DIABETIKER n = 3 (Abb. 19)

Tab. 20: Parameter aus den Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	203	201
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	63	52
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	55	58
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	0	0
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 17	- 15
f)	Max. - Min.	91	96
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 20	- 17
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 28	- 21

Die beiden NBZ-Werte liegen praktisch auf gleicher Höhe. Ebenso liegen die höchsten BZ-Werte am Vormittag bei beiden Kurven fast gleichhoch über dem NBZ, wobei die höheren Gipfel jeweils nach dem größeren Frühstück erscheinen. Unter den NBZ absinkende Minimalwerte sind in beiden Kurven nicht vorhanden. Die Amplituden des BZ-Spiegels sind mit 91 und 96 mg/dl ebenfalls vergleichbar groß.
Die Parameter e, g und h geben bei der Kurve mit der Früh-

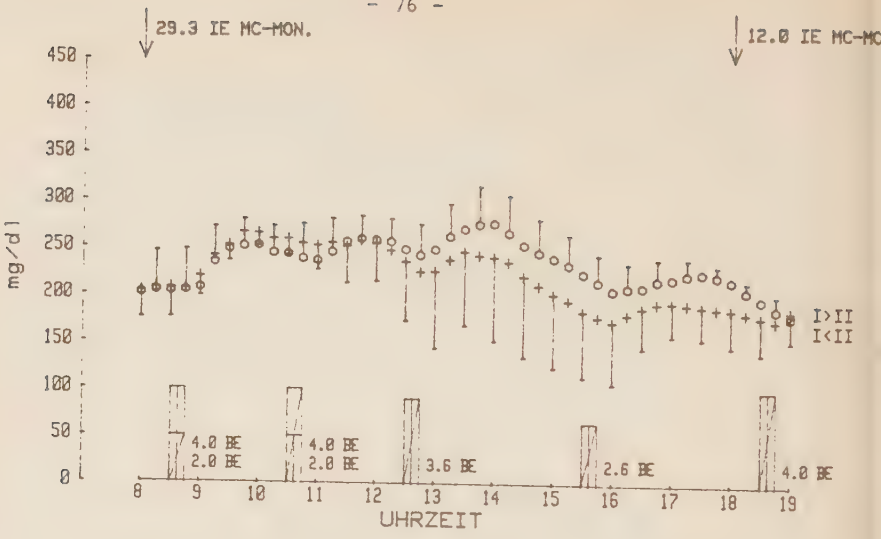

ABB.19. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN TYP-I-DIABETIKERN (N=3). MITTELWERTE + BZW. - SEM

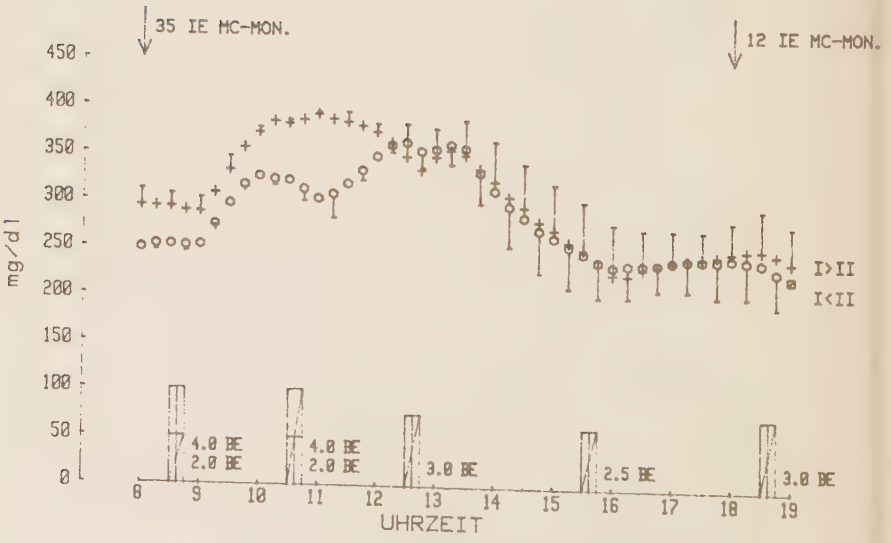

ABB.20. BLUTZUCKERVERHALTEN VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN "TYP-II-DIABETIKERN" (N=2). MITTELWERTE + BZW. - SEM

stücksanordnung I > II eine absteigende Tendenz am Nachmittag gegenüber dem Vormittag an, bei der Frühstücksanordnung I < II jedoch eine leicht ansteigende.
Beide Frühstücksverteilungen scheinen weder einen besonders positiven noch einen besonders negativen Einfluß auf das BZ-Verhalten von Typ-I-Diabetiker zu haben. Bei beiden Frühstücksanordnungen kommt es zu einem relativ starken BZ-Anstieg im Laufe des Vormittags, wobei sich keine im weiteren Tagesverlauf als die günstigere herausstellt. Hier kann allenfalls die Empfehlung gegeben werden, zu beiden Frühstücken weniger BE zu geben.

4.4.4 AUSWERTUNG DER MITTELWERTSKURVEN DER MIT MC-MONOTARD-INSULIN BEHANDELTEN TYP-II-DIABETIKER MIT SEKUNDÄRVERSAGEN n = 2 (Abb. 20)

Tab. 21: Parameter aus den Vergleichsglukogrammen

		I > II	I < II
a)	NBZ	293	249
b)	$Max._{morg.}$ - NBZ	93	77
c)	$Max._{mitt.}$ - NBZ	98	114
d)	NBZ - $Min._{vorm.}$	5	0
e)	NBZ - $BZ_{18.00}$	+ 41	+ 5
f)	Max. - Min.	166	139
g)	$Max._{vorm.}$ - $Max._{nachm.}$	+ 37	+ 3
h)	$Min._{vorm.}$ - $Min._{nachm.}$	+ 63	+ 25

Die NBZ-Werte differieren um 44 mg/dl. Der BZ-Anstieg am Vormittag ist in beiden Vergleichskurven ungewöhnlich hoch und erreicht sein Maximum erst am späten Vormittag.
Bei der Versuchsanordnung I > II wird bei einem steileren Anstieg ein Wert um 98 mg/dl, bei der Frühstücksverteilung I < II bei einem langsameren Anstieg sogar ein Wert um

114 mg/dl über dem NBZ erreicht. Die Amplitude des BZ umfaßt bei der Untersuchung mit I > II 166 mg/dl. Hier zeigen die Parameter e, g und h einen starken Abfall des BZ am Nachmittag gegenüber dem Vormittag, wobei der Abfall des BZ um 18.00 Uhr um 41 mg/dl verglichen mit dem NBZ besonders deutlich ausfällt.

Die BZ-Amplitude bei der Registrierung mit I < II beträgt 139 mg/dl. Die Parameter e, g und h zeigen hier ebenfalls ein Absinken des BZ-Niveaus am Nachmittag gegenüber dem Vormittag an, jedoch ist dieser Abfall nicht so stark wie bei der Vergleichskurve, und auch der BZ-Wert um 18.00 Uhr weicht nur um 5 mg/dl vom NBZ ab.

Beide Kurven zeigen einen ungünstigen Verlauf. Die Frühstücksanordnung I < II scheint jedoch trotz des höheren BZ-Anstiegs am Vormittag zu einem qualitativ geringgradig besseren BZ-Tagesprofil zu führen.

Insgesamt gesehen ist die am Vormittag verabreichte BE-Menge für den erst später einsetzenden Insulineffekt zu groß.

5. DISKUSSION

5.1 WERT DER KONTINUIERLICHEN BLUTZUCKERREGISTRIERUNG

Die durchgeführten Untersuchungen bestätigen, daß eine kontinuierliche Aufzeichnung des Blutzuckerspiegels der einzelnen diskontinuierlichen Probennahme zu bestimmten Zeitpunkten im Laufe des Tages weit überlegen ist. Der Zeitpunkt, zu welchem Maximalwerte oder Minimalwerte erreicht werden, variiert von Patient zu Patient und ist nicht ohne weiteres vorauszubestimmen.
Bei der Aufzeichnung von Glukogrammen fällt auch auf, daß gelegentlich plötzliche und steile Blutzuckeränderungen zustande kommen können. So kann sich, wie bei dem Patienten W. Ma., der Blutzuckerspiegel innerhalb einer Stunde um bis zu 100 mg/dl ändern. Ein solch dramatischer Verlauf wäre mit einzelnen Blutzuckerbestimmungen nicht zu erfassen. Hinzu kommt, daß sich der Blutzuckerspiegel in vielen Fällen gerade nach dem Erreichen eines Tiefpunktes oder eines Gipfelpunktes rascher ändert als bei mittleren Blutzuckerwerten, so daß bei Einzelbestimmungen des Blutzuckers die Extremwerte besonders leicht kupiert werden können.
Die Schwierigkeiten, die sich bei der Auswertung von Blutzuckertagesprofilen und insbesondere bei kontinuierlich registrierten ergeben, wurden bereits in Kapitel 2.4 besprochen.

Das von uns gewählte Verfahren unter Zuhilfenahme der 8 verschiedenen Parameter zur Charakterisierung der Glukogramme ermöglicht eine recht zuverlässige Beschreibung der Kurvenverläufe.

5.2 BEEINFLUSSUNG DER ERGEBNISSE DURCH ÄUSSERE FAKTOREN

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv zeigte keine Homogenität, das Alter der Patienten lag zwischen 14 und 73 Jahren, es bestand aus 3 Frauen und 9 Männern, die sehr unterschiedlich lang mit Insulin behandelt wurden und Insulin in verschiedenen Dosierungen benötigten.
Auch die Qualität der klinischen Einstellung des Diabetes mellitus variierte in ganz entscheidendem Ausmaß. Einige Patienten befanden sich noch in der Vorphase einer klinisch guten Einstellung. Das durchschnittliche Niveau der BZ-Tagesprofile lag bei fast allen Patienten zu hoch. Die NBZ-Werte der beiden Vergleichsglukogramme lagen bei manchen weit auseinander, so daß die Ausgangslage der zu vergleichenden Glukogramme sehr unterschiedlich war.
Inwieweit die Pateinten in den Tagen vor der BZ-Registrierung ihren Diätplan einhielten konnte durch uns nicht überprüft werden und stellte einen großen Unsicherheitsfaktor dar.
Einige Probanden kamen zumindest zu der ersten Untersuchung in einer aufgeregten Erwartungshaltung, welches ebenfalls das Untersuchungsergebnis beeinflußte.
Die Tatsache, daß die Probanden nüchtern und ohne gefrühstückt zu haben zur Untersuchung erscheinen sollten, führte bei den Patienten, die einen weiten Weg zur Klinik hatten, auch wieder zu einer ungewohnten Beeinflussung des Tagesablaufs und somit auch des BZ-Spiegels.
Da die Patienten während der 11 Stunden der BZ-Registrierung mit nur einem kurzen Schlauch mit dem BZ-Monitor verbunden waren, war nur eine geringe Bewegungsmöglichkeit gegeben und die Probanden deshalb weitgehend immobilisiert, so daß auch aus diesem Grund die von uns registrierten Glukogramme nicht vollkommen den alltäglichen BZ-Tagesprofilen entsprechen können.

5.3 UNTERSCHIEDE BEI MIT MC-RAPITARD-INSULIN UND MIT MC-MONOTARD-INSULIN BEHANDELTEN PATIENTEN

Mit den Untersuchungen wollten wir den Einfluß einer unterschiedlichen Diät auf das Blutzuckertagesprofil zweier Gruppen von Diabetikern, die mit verschiedenen Intermediärinsulinen behandelt werden, dokumentieren. Es sollte dabei geklärt werden, inwieweit die Diät die Wirkung eines bestimmten Insulins positiv oder negativ zu beeinflussen in der Lage ist.
Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, daß bestimmte Variationen der Diät erwartungsgemäß einen Einfluß auf den Blutzuckertagesspiegel bei gleichbleibender Insulindosierung haben, wobei dieser naturgemäß abhängig von der Wirkcharakteristik des verwendeten Insulins ist.

Die Beeinflußbarkeit des Blutzuckertagesprofils scheint jedoch nach unseren Untersuchungen bei den mit MC-Rapitard behandelten Patienten stärker zu sein als bei den mit MC-Monotard behandelten Diabetikern. Das geht sowohl aus den Kurvenverläufen der einzelnen Patienten hervor als auch aus den Mittelwertskurven.
Auch aus den von uns berechneten Parametern zur Charakterisierung der Glukogramme geht hervor, daß die Unterschiede der beiden Vergleichskurven bei den mit MC-Rapitard behandelten Patienten größer waren.

5.4 MIT MC-RAPITARD-INSULIN BEHANDELTE TYP-I- UND TYP-II-DIABETIKER MIT SEKUNDÄRVERSAGEN

Die Kohlenhydratverteilung, bei der das I. Frühstück die kleinere BE-Menge beinhaltete, stellte sich als besonders ungünstig für die mit MC-Rapitard behandelte Patienten heraus.
Durch die rasch einsetzende Initialkomponente des MC-Rapitard und die geringe Kohlenhydratzufuhr am frühen Morgen wurde der Blutzuckerspiegel so stark gesenkt, daß in einigen

Fällen hypoglykämische Blutzuckerwerte erreicht wurden.
Bei der Aufschlüsselung des Ergebnisses nach Typ-I- und Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen stellte sich heraus, daß die Gefahr zur Hypoglykämie bei den jugendlichen Diabetikern (Juvenile Onset Diabetes, JOD) sehr viel ausgeprägter war als bei den Diabetikern, bei denen erst in höherem Lebensalter ein Diabetes mellitus manifest wurde (Maturity Onset Diabetes, MOD).
Bei Typ-I-Diabetikern tritt offenbar der Blutzuckersenkende Effekt des MC-Rapitard schneller und in stärkerem Maße auf. Der Unterschied zwischen den beiden Typen des Diabetes mellitus liegt darin, daß bei Altersdiabetikern, bzw. Typ-II-Diabetiker mit Sekundärversagen, eine starre, wenn auch zu niedrige, Insulinsekretion über mehrere Jahre bestehen bleiben kann, während beim jugendlichen Insulinmangeldiabetiker eine Inselzellinsuffizienz mit absoluter Insulinbedürftigkeit vorliegt (Pfeiffer 1982).
Bei Altersdiabetikern ist in vielen Fällen eine Sekretionsförderung durch orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe möglich, während diese bei jugendlichen Diabetikern nicht ansprechen, da bei ihnen keine relative Schwäche, sondern tatsächlich ein Ausfall vieler oder der meisten B-Zellen vorliegt.

Cremer et al. (1971) stellten in einer Studie über die Insulinreserve bei Diabetikern mit stabilen und labilen Blutzuckerkurven fest, daß bei stabilem Diabetes mellitus noch eine gewisse Insulinsekretion vorhanden ist, die bei labilem Diabetes mellitus fehlt. Shima et al. (1977) konnten diese Beobachtungen bestätigen, und fügten gleichzeitig hinzu, daß auch ein Mangel an Glukagonsekretionsfähigkeit, also eine Insuffizienz der A-Zellen des Pankreas, möglicherweise ein Grund für Blutzuckerinstabilität sein kann.
Der insulinantagonistischen Wirkung des Glukagons muß vor allem bei Insulinüberschuß eine besondere Bedeutung beigemessen werden. Durch das Glukagon wird dabei die blutzuckersenkende Wirkung des Insulins antagonisiert bzw. abgemildert, und es kommt nicht zu hypoglykämischen Blutzuckerwerten.

Selbstverständlich kann labiler Diabetes mellitus nicht mit Diabetes Typ-I gleichgesetzt werden.
Dennoch ist der Diabetes mellitus bei Jugendlichen in stärkerem Maße als der Altersdiabetes durch eine Insuffizienz oder gar einen Ausfall des endokrinen Pankreas gekennzeichnet.
Möglicherweise liegt beim Typ-I-Diabetiker neben der Funktionsstörung der B-Zellen auch eine geminderte Sekretionsfähigkeit einiger glukagonproduzierender A-Zellen vor.
Das würde eine herabgesetzte Fähigkeit zur Gegenregulation bewirken und eine größere Anfälligkeit des Blutzuckerspiegels auf äußere Reize, wie Nahrungsaufnahme und Insulinzufuhr, erklären. Bei zu geringer Kohlenhydratzufuhr zum I. Frühstück senkt die rasch einsetzende Initialwirkung des MC-Rapitard bei Typ-I-Diabetikern den Blutzuckerspiegel, ohne daß die hierbei in die Zellen verlagerte Glukose in genügendem Umfang durch exogene Zufuhr ersetzt wird. Kann nun die Insulinwirkung durch endogene gegenregulatorische Maßnahmen nicht antagonisiert werden, so resultieren hieraus hypoglykämische Blutzuckerwerte.

Eine Erklärung dafür, daß die Altersdiabetiker, die erst sekundär Insulin benötigten, auf die Wirkung des MC-Rapitard mit einem weniger ausgeprägten Blutzuckerabfall reagieren, liegt in der Möglichkeit, in vielen Fällen die Sekretionsfähigkeit des endokrinen Pankreas durch äußere Reize stimulieren zu können. Bei eventuell ebenfalls möglicher Stimulierbarkeit der nur geschwächten A-Zellen ist die Gegenregulation durch Glukagon bei exogen zugeführtem Insulin denkbar.
Eine weitere mögliche Erklärung für die geringere Insulinwirkung bei Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen ist die, daß die periphere Wirksamkeit des Insulins im Alter herabgesetzt sein kann (Mohnike 1967).
Es wurde eine Einschränkung der Insulinansprechbarkeit des Gewebes mit zunehmendem Alter nachgewiesen. Die von uns untersuchten Diabetiker dieser Gruppe, die mit MC-Rapitard behandelt wurden, waren 54 und 70 Jahre alt, so daß hier das Alter schon eine Rolle spielen könnte.

Eventuell ist auch die Tatsache zu beachten, daß bei häufig übergewichtigen Typ-II-Diabetikern eine geringere Anzahl an Insulinrezeptoren im Gewebe vorhanden ist, woraus eine schwächere Wirksamkeit des Insulins resultiert (Kunkel et al. 1973, Willms 1981).
Diese Schlußfolgerung können wir jedoch nicht aus der kleinen Anzahl der von uns untersuchten Patienten ziehen.

Bei den MC-Rapitard injizierenden Typ-I-Diabetikern fiel bei der Frühstücksanordnung I < II weiterhin ein starker Anstieg des Blutzuckerspiegels auf, nachdem vorher relativ niedrige Blutzuckerwerte erreicht worden waren.
Dieser Blutzuckeranstieg kann entweder ganz einfach als eine Reaktion auf das dann inzwischen erfolgte große II. Frühstück, oder als Gegenregulation durch Katecholamine und Cortisol interpretiert werden.
Zu der Problematik der Gegenregulation gibt es unterschiedliche Meinungen.
Somogyi berichtete über die Wirkung von überschüssigem Insulin als Ursache für Hyperglykämien, da starke Gegenregulationen durch insulinantagonistisch wirkende Hormone hervorgerufen werden (Somogyi 1959).
Beobachtungen anderer Forscher widerlegen diese Behauptung (Chester et al. 1966, Gale et al. 1980).
Da wir die Serumkonzentrationen von Glukagon, Cortisol und den Katecholaminen als insulinantagonistisch wirkenden Hormonen nicht bestimmt haben, können wir nicht feststellen, ob bei unseren Patienten, die einen starken Anstieg des Blutzuckerspiegels nach insulininduzierter Blutzuckersenkung zeigten, diese Hormone eine gegenregulatorische Wirkung hatten.
Eine andere mögliche Erklärung für den starken Blutzuckeranstieg ist in der Inaktivierung des im Blut zirkulierenden Insulins durch das Enzym Glutathion-Insulin-Transhydrogenase zu suchen. Chandler und Varandani wiesen nach, daß dieses Enzym in allen Geweben der Ratte in unterschiedlicher Konzentration vorhanden und für die Inaktivierung des Insulins verantwortlich ist. Dieses Enyzm liegt in Fettgewebe und Muskulatur nur

in geringer, in den Bauchorganen jedoch in sehr hoher Konzentration vor (Chandler u. Varandani 1972).
Das im subkutan gespritzten Insulindepot vorliegende Insulin kann von dem Enzym weniger leicht inaktiviert werden. Erst das frei im Blut zirkulierende Insulin wird beim Kontakt mit den inneren Organen inaktiviert.
Bei jugendlichen Diabetikern wird der Altinsulinanteil des biphasischen Insulins rasch resorbiert und entfaltet seine blutzuckersenkende Wirkung. Nach kurzer Zeit wird es dann jedoch möglicherweise von dem Enzym Glutathion-Insulin-Transhydrogenase inaktiviert, und die Blutzuckerkonzentration steigt wieder an.

Aus unseren Untersuchungen geht deutlich hervor, daß zumindest bei Typ-I-Diabetiker, die mit MC-Rapitard behandelt werden, der frühe Vormittag eine besonders empfindliche Zeit für äußere Einflüsse darstellt.
Eine stärkere Betonung des I. Frühstücks und dessen Auswirkung auf den Blutzuckerspiegel scheint mit der Initialwirkung des MC-Rapitard zeitlich gut übereinzustimmen, woraus sich Vorteile für das weitere Tagesprofil ergeben.
Eine zu geringe Gabe an Kohlenhydraten zum I. Frühstück führt bei diesen Patienten zu hypoglykämischen Werten, welche die Ursache für starke Blutzuckerschwankungen im Laufe des Tages sein können. Für unsere mit MC-Rapitard behandelten Typ-I-Diabetiker läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die Frühstücksanordnung mit der Betonung des I. Frühstücks günstiger war und zu einem gleichmäßigeren Blutzuckertagesprofil führte.
Mit dieser BE-Verteilung wurde der Wirkcharakteristik des Insulins besser entsprochen.
Bei den Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen, die mit MC-Rapitard behandelt wurden, erschienen in keiner der beiden Vergleichskurven mit unterschiedlicher Diät besondere Blutzuckerspitzen oder Unterzuckerungen.
Zu beobachten ist, daß, im Gegensatz zu dem Ergebnis bei den jugendlichen Diabetikern, die Registrierung mit der stärkeren Betonung des II. Frühstücks eine geringere Gesamtschwankung aufwies.

Diese BE-Verteilung kann also für Altersdiabetiker, auch für solche, die insulinbedürftig wurden, als die günstigere gelten.
Die jeweils günstigere BE-Verteilung ist bei der Behandlung mit MC-Rapitard, unseren Ergebnissen zufolge, vom Typ des Diabetes mellitus abhängig.

5.5 MIT MC-MONOTARD-INSULIN BEHANDELTE TYP-I- UND TYP-II-DIABETIKER MIT SEKUNDÄRVERSAGEN

Die Mittelwertskurven der Blutzuckerregistrierungen der mit MC-Monotard behandelten Patienten zeigen auf den ersten Blick keine deutlichen Unterschiede.
Man kann daraus folgern, daß bei langsamer einsetzender Insulinwirkung am Morgen, denn auch die Initialkomponente des MC-Monotards ist eine verzögert einsetzende, die Empfindlichkeit des Blutzuckertagesprofils gegenüber Kohlenhydratzufuhr weniger ausgeprägt ist.
Jedoch kommt es im Vergleich zu den mit MC-Rapitard behandelten Diabetikern bei beiden Frühstücksanordnungen zu sehr viel höheren Blutzuckeranstiegen schon gleich am frühen Vormittag.

Auch die Gesamtschwankung des Blutzuckertagesprofils ist bei der Behandlung mit MC-Monotard in beiden Fällen größer als bei der Behandlung mit MC-Rapitard.
Das heißt, daß selbst die geringe Kohlenhydratzufuhr zum I. Frühstück bei der Gabe von MC-Monotard schon zu einem starken Blutzuckeranstieg führt. Zu diesem kommt dann der durch das II. Frühstück verursachte Blutzuckeranstieg noch hinzu.

Die Wirkung der Kohlenhydratmenge zum II. Frühstück ist jedoch auch bei der Frühstücksanordnung I < II nicht so sehr ausgeprägt, da offenbar zu diesem Zeitpunkt die Insulinwirkung des MC-Monotard einzusetzen beginnt.
Der weitere Verlauf des Blutzuckerspiegels zeichnet sich bei beiden Versuchsanordnungen durch eine sehr ähnliche und gleichförmige Bewegung aus.
Schlüsselt man dieses Ergebnis nun in Hinblick auf Typ-I-

und Typ-II-Diabetiker mit Sekundärversagen unterteilt auf, so stellt man fest, daß insbesondere bei den "Typ-II-Diabetikern" Abweichungen von dem vorher Gesagten aufgedeckt werden.
In den Glukogrammen der Altersdiabetiker ist der Anstieg des Blutzuckerspiegels durch die Kohlenhydratzufuhr zu den beiden Frühstücken noch ausgeprägter als bei den Mittelwertskurven aller mit MC-Monotard behandelter Patienten. Bei der Frühstücksanordnung I < II bewirkt auch das II. große Frühstück noch einen starken Blutzuckeranstieg. Die Insulinwirkung ist demnach bei "Typ-II-Diabetikern" auch zu diesem Zeitpunkt, ca. 3 Stunden nach der Injektion, nicht so ausgeprägt, um einen weiteren Blutzuckeranstieg verhindern zu können.
Die Beobachtung der geringeren Insulinwirkung bei "Typ-II-Diabetikern" stimmt mit den im vorhergehenden Kapitel dargestellten Ergebnissen überein.
Blutzuckeranstiege nach den Mahlzeiten von 98 und 114 mg/dl bei Typ-II-Diabetikern mit sekundärer Insulinpflichtigkeit und von 58 und 63 mg/dl bei Typ-I-Diabetikern, wie sie bei unseren Untersuchungen festgestellt wurden, sind bei einer durchschnittlichen Kohlenhydratzufuhr beim großen Frühstück von 4,2 BE (= ca. 50 g Kohlenhydrat) recht hohe Werte.
Die Wirkung des Insulins müßte bei gegebenen Mahlzeiten früher einsetzen.
Das wäre möglicherweise durch eine Änderung des Spritz-Eß-Abstandes von 1/2 Stunde auf 1 Stunde oder sogar länger zu erreichen. Studien zur Änderung des Spritz-Eß-Abstandes wurden mit anderen Insulinen von Brandt, Neubauer et al. durchgeführt (unveröffentlicht). Eine Ausdehnung des Spritz-Eß-Abstandes auf länger als 1 Stunde ist den Patienten nicht zuzumuten, da sich dadurch ihre Schlafenszeit am Morgen erheblich verkürzen würde.
Eine Kombination von Spritz-Eß-Abstand von 1 Stunde und einer Frühstücksverteilung mit stärkerer Betonung erst des II. Frühstücks wäre vermutlich für mit MC-Monotard behandelte "Typ-II-Diabetiker" günstig.
Auch von Drost und Jahnke wird eine Umstellung der Kohlenhydratmengen beim I. und II. Frühstück für Typ-II-Diabetiker empfohlen, um die Blutzuckerspitzen um 10.00 Uhr auszuglei-

chen (Drost und Jahnke 1982).
Bottermann und Zilker stellten in einer Studie von 1981 dar, daß durch die Behandlung mit zweimaliger Gabe von Intermediärinsulinen das Blutzuckerverhalten Stoffwechselgesunder nur unvollkommen imitiert werden kann, und schlugen deshalb eine Kombinationstherapie mit lang- und kurzwirkenden Insulinen vor (Bottermann u. Zilker 1981).
Eine andere Möglichkeit, die Blutzuckerspitzen am Vormittag abzubauen, ohne Normalinsulin verordnen zu müssen, besteht möglicherweise auch in einer Änderung der Diätzusammensetzung.

Müller et al. beschrieben den günstigen Einfluß von ballaststoffreicher Diät auf den Blutzuckerspiegel gerade bei Adipösen und Diabetikern, während sie bei Stoffwechselgesunden keinen starken blutzuckersenkenden Effekt nachweisen konnten (Müller et al. 1980).
In den Austauschtabellen, nach denen Diabetiker ihre Mahlzeiten zusammenstellen sollen, sind die Nahrungsmittel nach ihrem Gehalt an Glukose aufgelistet. Alle Nahrungsmittel mit vergleichbarem Glukosegehalt können in gleichen Mengen gegeneinander ausgetauscht werden.
In vielen Untersuchungen wurden Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der Glukose aus verschiedenen Nahrungsmittels gefunden. Auch die Zubereitungsart der Nahrungsmittel, wie z.B. gekochte oder rohe, fein gemahlene oder grobkörnige Nahrung, spielen bei der Resorption aus dem Intestinaltrakt eine Rolle (Crapo et al. 1977, O'Dea et al. 1980, Jenkins et al. 1980, Jenkins et al. 1982). In einer weiteren Veröffentlichung führten Jenkins et al. einen Index ein, den sogenannten "glycemic index", der den Anstieg des Blutzuckerspiegels bei einem bestimmten Nahrungsmittel als Prozentsatz des Blutzuckeranstiegs bei Gabe von reiner Glukose in gleicher Menge angibt (Jenkins et al. 1981).
Unter diesen Voraussetzungen müßte die bei uns verwendeten Regeln für die herkömmliche Zusammensetzung der Diabetikerdiät vielleicht nochmal überdacht und verändert werden.
Für die Behandlung unserer mit MC-Monotard behandelter "Typ-II-Diabetiker" müßte besonders zum I. Frühstück eine weniger

leicht verdauliche Nahrung vorgeschrieben sein, deren Glukosegehalt entweder langsam oder nur zu einem geringen Prozentsatz resorbiert werden kann.
Die Blutzuckeranstiege in den Mittelwertskurven der von uns untersuchten Typ-I-Diabetiker, die mit MC-Monotard behandelt wurden, zeigen zwar, daß hier eine stärkere Insulinwirkung vorliegt als bei den "Typ-II-Diabetikern"; sie sind aber dennoch im Vergleich zu mit MC-Rapitard behandelten Patienten recht hoch.
Aus diesem Grund wird auch bei den jugendlichen Diabetikern, die MC-Monotard spritzen, obwohl weder die eine noch die andere von uns getestete BE-Verteilung zu extrem unausgewogenen Blutzuckertagesprofilen geführt hat, die Verwendung von weniger leicht verdaulichen Nahrungsmitteln günstig sein.

In einem Kongreßbericht von Groß wird die Resorptionsverzögerung von Nahrungsmitteln als viertes therapeutisches Prinzip der Diabetesbehandlung neben Diätvorschrift, Behandlung mit oralen Antidiabetika und Insulintherapie eingeführt (Groß 1983).
Diese Resorptionsverzögerung kann durch Quell- und Ballaststoffe bewirkt werden, die einerseits eine vermehrte Wassersekretion in den Darm bewirken, und andererseits die Kontaktflächen im Darm belegen, wodurch die aktive Diffusion der Nahrungsbetandteile in die Blutbahn behindert wird.
Eine andere Möglichkeit, die Assimilation von Kohlenhydraten zu verzögern, besteht in der Hemmung von kohlenhydratspaltenden Enzymen wie Alpha-Amylase und Alpha-Glukosidasen.
Ein neues Medikament, Acarbose, ein Alpha-Glukosidase-Hemmer, befindet sich zur Zeit in der klinischen Erprobung.
Mit der Gabe von schwerverdaulichen Nahrungsmitteln oder durch die Hemmung der kohlenhydratspaltenden Enzyme wird der Anstieg des Blutzuckers nach den Mahlzeiten verzögert.
Vielleicht könnte durch eine nach diesen Gesichtspunkten zusammengestellte Diät gerade bei einem Insulin wie MC-Monotard, dessen Wirkung verzögert eintritt, eine bessere Blutzuckereinstellung erzielt werden. Die verlangsamte Anflutung der Glukose im Blut, bei verzögerter Aufnahme aus dem Intestinal-

trakt, würde mit der protrahierten Wirkung des MC-Monotard parallel laufen.

Bei der Behandlung mit MC-Monotard ist, laut unseren Untersuchungen, die BE-Verteilung am Vormittag nur von untergeordneter Wichtigkeit. Eine günstige Diät scheint in diesem Fall auch von dem Diabetes-Typ relativ unabhängig zu sein.

5.6 SCHLUSSFOLGERUNG

Unsere Ergebnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Es besteht, zumindest bei der Behandlung mit MC-Rapitard, eine Beeinflußbarkeit des Blutzuckertagesprofils durch unterschiedliche Diät bzw. unterschiedliche Verteilung der Kohlenhydratanteile zu den beiden Frühstücken.
2. Die Beeinflussung ist so groß, daß sie Auswirkungen auf das gesamte Tagesprofil hat.
3. Bei der Behandlung mit MC-Rapitard bestehen deutliche, bei der Behandlung mit MC-Monotard weniger ausgeprägte Unterschiede in der Reaktionsweise von Typ-I- und Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen auf die Nahrungszufuhr.

Bei Typ-I-Diabetikern, die mit MC-Rapitard behandelt werden, kann ein augewogenes Blutzuckertagesprofil, das dem eines Stoffwechselgesunden entspricht, bei einer Betonung des I. Frühstücks mit der doppelten BE-Menge gegenüber dem II. Frühstück erzielt werden. Bei mit MC-Rapitard behandelten "Typ-II-Diabetikern" ist durch die Gabe der doppelten BE-Menge zum II. Frühstück ein günstigeres Blutzuckertagesprofil zu erreichen.

Mit MC-Monotard behandelte Patienten reagieren auf die Umverteilung der Kohlenhydratmengen zu den beiden Frühstücken nur mit einer geringen Änderung des Blutzuckertagesprofils. Hierbei zeigen besonders "Typ-II-Diabetiker" bei beiden Frühstücksverteilungen kein ausgesprochen günstiges Blutzuckerverhalten, so daß hier eventuell mit einer Änderung der Diät-

zusammensetzung, durch welche eine Resorptionsverzögerung hervorgerufen würde, eine weitere Verbesserung des Blutzuckertagesprofils erreicht werden könnte.

Diese Arbeit bestätigt die Wichtigkeit der individuellen Anpassung sowohl der Insulintherapie, als auch der Diät bei jedem einzelnen Patienten.

Unsere Ergebnisse lassen selbstverständlich keine statistisch gesicherten Aussagen zu. Sie sollten mit einer größeren Patientenzahl in einer randomisierten Studie überprüft werden. Auch eine kontinuierliche Blutzuckerregistrierung stellt nur eine Momentaufnahme des Blutzuckerverhaltens eines Diabetikers dar, da die Blutzuckerschwankungen eines Tages an einem anderen Tag ganz anders verlaufen können. Es sollten daher bei einer größer angelegten Studie mehrere Untersuchungen mit einer Versuchsanordnung durchgeführt werden.
Erst die aus einer solchen Studie resultierenden Ergebnisse lassen eine fundierte Verallgemeinerung zu.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Bedeutung der Diät bei der Therapie des Diabetes mellitus ist unbestritten. Dabei geht es vor allem um die Verteilung der Kohlenhydrate. Diese muß bei insulinabhängigen Diabetikern dem verwendeten Insulintyp angepaßt werden. Dieses Problem wurde bisher nur empirisch angegangen. Über den Einfluß der Kohlenhydratverteilung waren bisher keine Untersuchungen bekannt. Es sollte deshalb in dieser Arbeit geprüft werden, welchen Einfluß eine Veränderung der Diät am frühen Vormittag unter Verwendung von 2 Intermediärinsulinen auf das gesamte BZ-Tagesprofil nimmt.

Bei 6 mit MC-Rapitard-Insulin und 6 mit MC-Monotard-Insulin behandelten Patienten wurde die Möglichkeit untersucht, das Blutzuckertagesprofil einmal durch eine stärkere Betonung des ersten Frühstücks und das andere Mal durch Betonung des zweiten Frühstücks zu beeinflussen.
Die Frage war, ob eine an ein bestimmtes Insulin angepaßte Diät verordnet werden kann, die sich günstig auf das Blutzuckertagesprofil auswirkt.
Wir legten der Diät die herkömmlichen Nährstoffrelationen zugrunde und tauschten bei zwei Vergleichsregistrierungen bei sonst gleichbleibender Diät und Insulindosierung lediglich die beiden Frühstücke gegeneinander aus. Das Mengenverhältnis der beiden Frühstücke betrug 2:1, bezogen auf BE.
Die Messung des Blutzuckers erfolgte kontinuierlich auf dem Autoanalyzer II der Firma Technicon (Bad Vilbel).
Unsere Ergebnisse zeigten bei mit MC-Rapitard behandelten Typ-I-Diabetikern ein günstigeres Blutzuckerverhalten bei einer Betonung des I. Frühstücks mit der doppelten BE-Menge, da hierbei der Hypoglykämieneigung am Vormittag entgegengewirkt wird.
Bei Typ-II-Diabetikern mit Sekundärversagen, die mit MC-Rapitard behandelt wurden, stellte sich die Frühstücksanordnung mit I < II als die günstigere heraus.
Bei der Behandlung mit MC-Rapitard konnte also durch bestimmte, vom Diabetes-Typ abhängige, BE-Verteilung am Vor-

mittag ein ausgewogenes Blutzuckertagesprofil erzielt werden.

Mit MC-Monotard behandelte Diabetiker zeigten keine besondere Beeinflußbarkeit des Blutzuckertagesprofils durch Umstellung der BE-Mengen zu den Frühstücken. Beide Frühstücksanordnungen schienen nicht sehr günstig.
Bei dem nur langsam einsetzenden Initialeffekt des MC-Monotard und der protrahierten Wirkung ist eine Anpassung der Diät an das Wirkprofil des Insulins eventuell in Form einer anderen Nahrungszusammensetzung möglich.
Es wäre denkbar, daß eine langsamer resorbierbare Nahrung bzw. ein langsameres Anfluten der Glucose bei der Wirkcharakteristik des MC-Monotard zu günstigeren Blutzuckertagesprofilen führt.

7. TABELLARISCHER ANHANG

TABELLE 1

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN PATIENTEN IN MG/DL

DIÄT : I > II

UHRZEIT	1 M.WO.	2 S.WI.	3 W.MA.	4 H.WI.	5 P.RO.	6 B.GO.	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	326	140	255	289	178	339	255	81	33
8.15	320	137	255	290	168	343	252	83	34
8.30	315	133	249	288	170	345	250	83	34
8.45	300	116	242	282	158	341	240	87	36
9.00	303	116	232	279	167	340	240	85	35
9.15	317	128	237	295	212	336	254	78	32
9.30	343	150	246	306	256	327	271	71	29
9.45	349	165	253	318	278	317	280	66	27
10.00	348	180	252	327	293	308	285	61	25
10.15	356	186	249	328	304	309	289	61	25
10.30	347	190	246	350	299	318	292	63	26
10.45	326	174	230	345	298	329	284	67	27
11.00	301	197	209	344	283	334	278	62	25
11.15	316	186	215	354	279	342	282	69	28
11.30	325	178	219	352	288	341	284	71	29
11.45	331	164	238	354	283	351	287	75	31
12.00	314	174	259	355	282	348	289	67	27
12.15	284	172	262	355	270	329	279	63	26
12.30	272	168	254	357	269	328	275	66	27
12.45	266	177	238	349	260	361	275	69	28
13.00	282	191	235	329	252	368	276	64	26
13.15	304	196	243	326	254	382	284	66	27
13.30	303	200	248	321	250	380	284	64	26
13.45	290	198	250	316	242	378	279	63	26
14.00	273	199	248	313	238	367	273	60	24
14.15	270	195	243	312	235	365	270	61	25
14.30	270	196	240	307	240	358	269	57	23
14.45	265	196	235	302	233	349	263	55	22
15.00	265	198	231	292	232	338	259	50	20
15.15	259	188	226	282	222	327	251	49	20
15.30	254	175	226	280	210	319	244	52	21
15.45	250	165	225	276	200	305	237	51	21
16.00	248	175	231	280	195	292	237	46	19
16.15	255	184	243	288	198	292	243	45	18
16.30	275	178	250	287	211	295	249	46	19
16.45	304	176	256	290	236	316	263	52	21
17.00	325	178	255	294	250	338	273	59	24
17.15	344	188	256	293	251	342	279	60	24
17.30	360	188	258	291	254	335	281	62	25
17.45	352	185	270	294	249	322	279	59	24
18.00	338	180	275	296	240	308	273	56	23
18.15	327	175	272	293	224	305	266	57	23
18.30	316	165	268	296	205	288	256	59	24
18.45	300	150	263	287	186	280	244	61	25
19.00	304	138	258	275	170	266	235	66	27
MITTELW.	304	173	245	310	237	331			
ST.ABW.	32	23	15	27	40	27			
SEM	5	3	2	4	6	4			

TABELLE 2

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN PATIENTEN IN MG/DL

DIAT : I < II

UHRZEIT	1 M.WO.	2 S.WI.	3 W.MA.	4 H.WI.	5 P.RO.	6 B.GO.	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	152	110	180	372	286	328	238	105	43
8.15	157	105	182	360	282	322	235	101	41
8.30	152	99	178	356	272	310	228	100	41
8.45	145	79	175	347	257	298	217	101	41
9.00	152	87	158	334	256	278	211	93	38
9.15	157	88	145	331	284	274	213	96	39
9.30	163	90	139	329	290	292	217	99	40
9.45	169	92	129	320	275	300	214	96	39
10.00	150	94	118	325	253	295	206	98	40
10.15	147	84	101	328	232	296	198	103	42
10.30	135	76	91	325	215	299	190	106	43
10.45	125	84	79	320	192	295	183	105	43
11.00	116	106	72	314	187	297	182	103	42
11.15	112	120	83	314	205	330	194	107	44
11.30	143	141	110	321	253	345	219	101	41
11.45	163	141	127	323	275	351	230	98	40
12.00	178	127	130	330	287	369	237	105	43
12.15	178	124	130	322	293	380	238	108	44
12.30	176	143	144	319	312	370	244	101	41
12.45	159	146	158	323	324	354	244	99	40
13.00	162	158	172	320	325	340	246	90	37
13.15	165	163	216	315	347	350	259	88	36
13.30	158	150	252	332	355	389	273	102	42
13.45	153	144	279	340	350	395	277	106	43
14.00	150	140	273	345	348	379	273	105	43
14.15	146	144	265	337	353	370	269	103	42
14.30	144	139	267	331	355	354	265	101	41
14.45	131	125	265	331	356	338	258	105	43
15.00	125	130	256	322	347	320	250	100	41
15.15	120	125	253	315	345	315	246	100	41
15.30	114	124	245	307	342	293	238	97	40
15.45	109	124	241	298	340	283	233	95	39
16.00	102	134	236	308	342	275	233	96	39
16.15	93	158	235	317	340	272	236	95	39
16.30	110	168	245	302	348	282	243	89	36
16.45	149	172	242	301	365	335	261	88	36
17.00	165	175	246	305	342	349	264	81	33
17.15	168	172	249	296	345	365	266	84	34
17.30	170	168	251	295	375	350	268	88	36
17.45	177	158	250	296	398	335	269	93	38
18.00	175	164	252	295	401	315	267	90	37
18.15	169	155	248	293	400	298	261	91	37
18.30	160	139	245	297	351	287	247	83	34
18.45	155	114	242	294	320	276	234	82	33
19.00	152	107	240	298	297	263	226	79	32
MITTELW.	148	129	195	320	311	322			
ST.ABW.	22	29	64	19	55	36			
SEM	3	4	10	3	8	5			

TABELLE 3

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN PATIENTEN IN MG/DL

DIAT : I > II

UHRZEIT	7 H.SCH.	8 L.HE.	9 C.HE.	10 H.RÜ.	11 H.EG.	12 W.KE.	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	250	275	155	85	311	205	214	83	34
8.15	250	276	150	93	309	222	217	81	33
8.30	250	278	147	86	306	224	215	83	34
8.45	250	276	144	81	301	224	213	84	34
9.00	250	273	181	87	302	226	220	77	31
9.15	282	291	203	125	323	238	244	72	29
9.30	283	317	227	158	346	248	263	67	27
9.45	290	345	246	169	365	262	280	71	29
10.00	289	365	243	177	378	264	286	76	31
10.15	282	376	225	170	390	271	286	85	35
10.30	274	377	226	160	386	278	284	87	36
10.45	270	382	216	145	389	277	280	95	39
11.00	266	388	205	132	394	287	279	102	42
11.15	279	375	198	125	397	288	277	103	42
11.30	294	373	175	126	394	285	275	106	43
11.45	305	369	185	125	389	283	276	103	42
12.00	311	364	180	131	382	272	273	100	41
12.15	327	339	145	124	385	270	265	108	44
12.30	324	312	116	112	383	266	252	113	46
12.45	323	298	82	111	368	268	242	117	48
13.00	344	317	71	141	378	260	252	121	49
13.15	358	316	106	143	392	249	261	116	47
13.30	383	312	114	139	387	241	263	119	49
13.45	394	294	105	129	376	228	254	122	50
14.00	400	281	98	116	364	223	247	125	51
14.15	401	266	86	109	346	220	238	126	51
14.30	374	249	79	103	341	209	226	121	49
14.45	367	235	68	100	325	197	215	119	49
15.00	342	224	75	89	320	188	206	112	46
15.15	325	212	75	74	307	184	196	109	44
15.30	307	202	69	63	302	173	186	107	44
15.45	296	183	65	56	290	170	177	104	42
16.00	289	173	64	49	279	165	170	102	42
16.15	276	177	102	72	273	162	177	85	35
16.30	270	190	129	96	274	164	187	73	30
16.45	269	200	140	110	273	168	193	67	27
17.00	261	206	145	104	274	175	194	66	27
17.15	253	213	144	86	274	176	191	70	29
17.30	252	218	134	78	273	183	190	74	30
17.45	251	219	123	64	276	187	187	80	33
18.00	253	220	117	47	283	189	185	88	36
18.15	247	217	113	37	290	187	182	93	38
18.30	240	212	109	38	296	185	180	93	38
18.45	236	205	105	66	293	183	181	84	34
19.00	240	203	130	102	280	186	190	67	27
MITTELW.	295	275	138	105	333	222			
ST.ABW.	47	67	53	36	46	42			
SEM	7	10	8	5	7	6			

TABELLE 4

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN PATIENTEN IN MG/DL

DIÄT : I < II

UHRZEIT	7 H.SCH.	8 L.HE.	9 C.HE.	10 H.RÜ.	11 H.EG.	12 W.KE.	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	278	239	138	355	258	188	243	75	31
8.15	282	247	137	346	258	194	244	72	29
8.30	284	247	135	335	257	192	242	70	29
8.45	286	245	132	326	257	195	240	69	28
9.00	280	248	128	318	256	214	241	65	27
9.15	298	275	168	330	274	238	264	56	23
9.30	300	296	204	339	296	240	279	49	20
9.45	305	313	207	343	319	242	288	52	21
10.00	312	318	208	348	333	238	293	56	23
10.15	296	317	194	336	328	244	286	56	23
10.30	303	315	181	318	327	245	282	57	23
10.45	295	300	169	302	324	252	274	56	23
11.00	294	288	155	276	317	259	265	57	23
11.15	293	282	175	278	332	268	271	52	21
11.30	292	299	199	282	338	278	281	46	19
11.45	282	322	209	276	342	286	286	46	19
12.00	280	339	211	288	355	284	293	51	21
12.15	275	352	207	279	366	286	294	58	24
12.30	285	353	191	243	372	270	286	68	28
12.45	283	336	176	217	370	267	275	72	29
13.00	295	330	181	212	380	268	278	74	30
13.15	315	340	195	232	380	277	290	69	28
13.30	330	338	208	242	374	274	294	63	26
13.45	348	300	207	239	363	270	288	61	25
14.00	350	275	214	232	349	265	281	58	24
14.15	344	255	212	223	338	244	269	58	24
14.30	325	244	205	192	325	229	253	58	24
14.45	316	228	200	184	315	220	244	58	24
15.00	306	220	196	170	306	217	236	57	23
15.15	293	211	188	158	297	215	227	56	23
15.30	282	208	180	147	287	208	219	56	23
15.45	271	203	172	150	276	201	212	51	21
16.00	261	198	161	140	271	193	204	53	22
16.15	260	202	179	159	270	186	209	45	18
16.30	253	207	194	169	265	180	211	39	16
16.45	260	210	208	171	264	182	216	39	16
17.00	255	213	211	175	268	190	219	36	15
17.15	257	210	209	164	274	201	219	40	16
17.30	251	205	209	157	279	212	219	42	17
17.45	242	204	216	158	280	206	218	41	17
18.00	238	205	208	152	283	203	215	43	18
18.15	226	204	196	144	280	194	207	45	18
18.30	219	200	187	136	280	184	201	47	19
18.45	216	195	174	123	268	169	191	49	20
19.00	215	187	170	119	261	154	184	49	20
MITTELW.	283	261	187	233	307	227			
ST.ABW.	33	53	25	76	40	37			
SEM	5	8	4	11	6	6			

TABELLE 5

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN PATIENTEN IN MG/DL
OHNE PATIENT 10 (H.MÜ.)

DIÄT : I > II				DIÄT : I < II			
UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM	UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	239	61	27	8.00	220	57	25
8.15	241	60	27	8.15	224	58	26
8.30	241	61	27	8.30	223	59	26
8.45	239	60	27	8.45	223	61	27
9.00	246	46	21	9.00	225	59	26
9.15	267	47	21	9.15	251	51	23
9.30	284	49	22	9.30	267	43	19
9.45	302	52	23	9.45	277	50	22
10.00	308	61	27	10.00	282	55	25
10.15	309	71	32	10.15	276	56	25
10.30	308	70	31	10.30	274	61	27
10.45	307	76	34	10.45	268	61	27
11.00	308	82	37	11.00	263	64	29
11.15	307	80	36	11.15	270	58	26
11.30	304	87	39	11.30	281	51	23
11.45	306	81	36	11.45	288	51	23
12.00	302	81	36	12.00	294	57	25
12.15	293	92	41	12.15	297	64	29
12.30	280	101	45	12.30	294	72	32
12.45	268	110	49	12.45	286	74	33
13.00	274	121	54	13.00	291	74	33
13.15	284	113	51	13.15	301	70	31
13.30	287	114	51	13.30	305	65	29
13.45	279	118	53	13.45	298	63	28
14.00	273	120	54	14.00	291	59	26
14.15	264	122	55	14.15	279	59	26
14.30	250	117	52	14.30	266	56	25
14.45	238	117	52	14.45	256	55	25
15.00	230	108	48	15.00	249	53	24
15.15	221	101	45	15.15	241	51	23
15.30	211	99	44	15.30	233	48	21
15.45	201	96	43	15.45	225	46	21
16.00	194	93	42	16.00	217	47	21
16.15	198	75	34	16.15	219	43	19
16.30	205	65	29	16.30	220	37	17
16.45	210	60	27	16.45	225	36	16
17.00	212	55	25	17.00	227	33	15
17.15	212	53	24	17.15	230	33	15
17.30	212	55	25	17.30	231	32	14
17.45	211	60	27	17.45	230	32	14
18.00	212	64	29	18.00	227	34	15
18.15	211	67	30	18.15	220	36	16
18.30	208	69	31	18.30	214	39	17
18.45	204	69	31	18.45	204	40	18
19.00	208	57	25	19.00	197	42	19

TABELLE 6

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN TYP I-DIABETIKERN IN MG/DL
PATIENTEN 2 (S.WI.), 3 (W.MA.), 5 (P.RO.) UND 6 (B.GO.)

DIAT : I > II				DIAT : I < II			
UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM	UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	228	88	44	8.00	226	99	50
8.15	226	93	47	8.15	223	98	49
8.30	224	94	47	8.30	215	95	48
8.45	214	99	50	8.45	202	97	49
9.00	214	97	49	9.00	195	89	45
9.15	228	86	43	9.15	198	97	49
9.30	245	73	37	9.30	203	104	52
9.45	253	64	32	9.45	199	104	52
10.00	258	57	29	10.00	190	99	50
10.15	262	57	29	10.15	178	103	52
10.30	263	58	29	10.30	170	106	53
10.45	258	69	35	10.45	163	103	52
11.00	256	65	33	11.00	166	100	50
11.15	256	70	35	11.15	185	110	55
11.30	257	72	36	11.30	212	108	54
11.45	259	79	40	11.45	224	108	54
12.00	266	72	36	12.00	228	120	60
12.15	258	65	33	12.15	232	126	63
12.30	255	66	33	12.30	242	116	58
12.45	259	77	39	12.45	246	109	55
13.00	262	76	38	13.00	249	97	49
13.15	269	80	40	13.15	269	94	47
13.30	270	77	39	13.30	287	108	54
13.45	267	77	39	13.45	292	110	55
14.00	263	72	36	14.00	285	106	53
14.15	260	73	37	14.15	283	103	52
14.30	259	70	35	14.30	279	102	51
14.45	253	66	33	14.45	271	105	53
15.00	250	61	31	15.00	263	97	49
15.15	241	60	30	15.15	260	98	49
15.30	233	61	31	15.30	251	93	47
15.45	224	59	30	15.45	247	91	46
16.00	223	51	26	16.00	247	87	44
16.15	229	49	25	16.15	251	76	38
16.30	234	50	25	16.30	261	75	38
16.45	246	58	29	16.45	279	88	44
17.00	255	65	33	17.00	278	83	42
17.15	259	63	32	17.15	283	90	45
17.30	259	60	30	17.30	286	95	48
17.45	257	57	29	17.45	285	104	52
18.00	251	55	28	18.00	283	100	50
18.15	244	57	29	18.15	275	102	51
18.30	232	57	29	18.30	256	89	45
18.45	220	62	31	18.45	238	89	45
19.00	208	64	32	19.00	227	93	47

TABELLE 7

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-RAPITARD BEHANDELTEN "TYP II-DIABETIKERN" IN MG/DL
PATIENTEN 1 (M.WO.) UND 4 (H.WI.)

DIÄT : I > II				DIÄT : I < II			
UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM	UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	308	26	18	8.00	262	156	110
8.15	305	21	15	8.15	259	144	102
8.30	302	19	13	8.30	254	144	102
8.45	291	13	9	8.45	246	143	101
9.00	291	17	12	9.00	243	129	91
9.15	306	16	11	9.15	244	123	87
9.30	325	26	18	9.30	246	117	83
9.45	334	22	16	9.45	245	107	76
10.00	338	15	11	10.00	238	124	88
10.15	342	20	14	10.15	238	128	91
10.30	349	2	1	10.30	230	134	95
10.45	336	13	9	10.45	223	138	98
11.00	323	30	21	11.00	215	140	99
11.15	335	27	19	11.15	213	143	101
11.30	339	19	13	11.30	232	126	89
11.45	343	16	11	11.45	243	113	80
12.00	335	29	21	12.00	254	107	76
12.15	320	50	35	12.15	250	102	72
12.30	315	60	42	12.30	248	101	71
12.45	308	59	42	12.45	241	116	82
13.00	306	33	23	13.00	241	112	79
13.15	315	16	11	13.15	240	106	75
13.30	312	13	9	13.30	245	123	87
13.45	303	18	13	13.45	247	132	93
14.00	293	28	20	14.00	248	138	98
14.15	291	30	21	14.15	242	135	95
14.30	289	26	18	14.30	238	132	93
14.45	284	26	18	14.45	231	141	100
15.00	279	19	13	15.00	224	139	98
15.15	271	16	11	15.15	218	138	98
15.30	267	18	13	15.30	211	136	96
15.45	263	18	13	15.45	204	134	95
16.00	264	23	16	16.00	205	146	103
16.15	272	23	16	16.15	205	158	112
16.30	281	8	6	16.30	206	136	96
16.45	297	10	7	16.45	225	107	76
17.00	310	22	16	17.00	235	99	70
17.15	319	36	25	17.15	232	91	64
17.30	326	49	35	17.30	233	88	62
17.45	323	41	29	17.45	237	84	59
18.00	317	30	21	18.00	235	85	60
18.15	310	24	17	18.15	231	88	62
18.30	306	14	10	18.30	229	97	69
18.45	294	9	6	18.45	225	98	69
19.00	290	21	15	19.00	225	103	73

TABELLE 8

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MC-MONOTARD BEHANDELTEN TYP I-DIABETIKERN IN MG/DL
PATIENTEN 7 (H.SCH.), 9 (C.HE.) UND 12 (W.KE.)

DIÄT : I > II				DIÄT : I < II			
UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM	UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	203	48	28	8.00	201	71	41
8.15	207	52	30	8.15	204	73	42
8.30	207	54	31	8.30	204	75	43
8.45	206	55	32	8.45	204	77	44
9.00	219	35	20	9.00	207	76	44
9.15	241	40	23	9.15	235	65	38
9.30	253	28	16	9.30	248	48	28
9.45	266	22	13	9.45	251	50	29
10.00	265	23	13	10.00	253	54	31
10.15	259	30	17	10.15	245	51	29
10.30	259	29	17	10.30	243	61	35
10.45	254	33	19	10.45	239	64	37
11.00	253	43	25	11.00	236	72	42
11.15	255	50	29	11.15	245	62	36
11.30	251	66	38	11.30	256	50	29
11.45	258	64	37	11.45	259	43	25
12.00	254	67	39	12.00	258	41	24
12.15	247	93	54	12.15	256	43	25
12.30	235	107	62	12.30	249	51	29
12.45	224	126	73	12.45	242	58	33
13.00	225	140	81	13.00	248	60	35
13.15	238	126	73	13.15	262	61	35
13.30	246	135	78	13.30	271	61	35
13.45	242	145	84	13.45	275	71	41
14.00	240	152	88	14.00	276	69	40
14.15	236	158	91	14.15	267	69	40
14.30	221	148	85	14.30	253	63	36
14.45	211	150	87	14.45	245	62	36
15.00	202	134	77	15.00	240	58	33
15.15	195	125	72	15.15	232	55	32
15.30	183	119	69	15.30	223	53	31
15.45	177	116	67	15.45	215	51	29
16.00	173	113	65	16.00	205	51	29
16.15	180	88	51	16.15	208	45	26
16.30	188	73	42	16.30	209	39	23
16.45	192	68	39	16.45	217	40	23
17.00	194	60	35	17.00	219	33	19
17.15	191	56	32	17.15	222	30	17
17.30	190	59	34	17.30	224	23	13
17.45	187	64	37	17.45	221	19	11
18.00	186	68	39	18.00	216	19	11
18.15	182	67	39	18.15	205	18	10
18.30	178	66	38	18.30	197	19	11
18.45	175	66	38	18.45	186	26	15
19.00	185	55	32	19.00	180	32	18

TABELLE 9

BLUTZUCKERWERTE VON MIT MG-MONOTARD BEHANDELTEN TYP II-DIABETIKERN IN MG/DL
PATIENTEN 8 (L.HE.) UND 11 (H.EG.)

DIAT : I > II				DIAT : I < II			
UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM	UHRZEIT	MITTEL WERT	STAND. ABW.	SEM
8.00	293	25	18	8.00	249	13	9
8.15	293	23	16	8.15	253	8	6
8.30	292	20	14	8.30	252	7	5
8.45	289	18	13	8.45	251	8	6
9.00	288	21	15	9.00	252	6	4
9.15	307	23	16	9.15	275	1	1
9.30	332	21	15	9.30	296	0	0
9.45	355	14	10	9.45	316	4	3
10.00	372	9	6	10.00	326	11	8
10.15	383	10	7	10.15	323	8	6
10.30	382	6	4	10.30	321	8	6
10.45	386	5	4	10.45	312	17	12
11.00	391	4	3	11.00	303	21	15
11.15	386	16	11	11.15	307	35	25
11.30	384	15	11	11.30	319	28	20
11.45	379	14	10	11.45	332	14	10
12.00	373	13	9	12.00	347	11	8
12.15	362	33	23	12.15	359	10	7
12.30	348	50	35	12.30	363	13	9
12.45	333	49	35	12.45	353	24	17
13.00	348	43	30	13.00	355	35	25
13.15	354	54	38	13.15	360	28	20
13.30	350	53	37	13.30	356	25	18
13.45	335	58	41	13.45	332	45	32
14.00	323	59	42	14.00	312	52	37
14.15	306	57	40	14.15	297	59	42
14.30	295	65	46	14.30	285	57	40
14.45	280	64	45	14.45	272	62	44
15.00	272	68	48	15.00	263	61	43
15.15	260	67	47	15.15	254	61	43
15.30	252	71	50	15.30	248	56	40
15.45	237	76	54	15.45	240	52	37
16.00	226	75	53	16.00	235	52	37
16.15	225	68	48	16.15	236	48	34
16.30	232	59	42	16.30	236	41	29
16.45	237	52	37	16.45	237	38	27
17.00	240	48	34	17.00	241	39	28
17.15	244	43	30	17.15	242	45	32
17.30	246	39	28	17.30	242	52	37
17.45	248	40	28	17.45	242	54	38
18.00	252	45	32	18.00	244	55	39
18.15	254	52	37	18.15	242	54	38
18.30	254	59	42	18.30	240	57	40
18.45	249	62	44	18.45	232	52	37
19.00	242	54	38	19.00	224	52	37

8. LITERATURVERZEICHNIS

Abel, J.J.: Crystalline insulin, Proc. Nat. Acad. Sci. 12, 132 (1926).

Åkerblom, H.K., A.-L. Mäkelä: Insulin Antikörper im Serum diabetischer Kinder, die von Stellung der Diagnose an mit hichgereinigten Insulinen behandelt wurden. Acta Paediatr. Scand. Suppl. 270, 69 (1977).

Allen, F.M.: Prolonged fasting in diabetics. Amer. J. med. Sci. 150, 480 (1915).

Asplin, C.M., M. Hartog, D.J. Goldie: Change of insulin dosage circulating free and bound insulin and insulin antibodies on transferring diabetics from conventional to highly purified porcine insulin. Diabetologia 14, 99 (1978).

Bachmann, W.: Insulin plus Sulfonylharnstoff - eine (un)mögliche Kombination? Deutsche med. Wochenschr. 107, 163 (1982).

Banting, F.G., C.H. Best, J.J.R. Macleod: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Canad. med. Ass. J., 12, 141 (1922)

Berger, M., P.A. Halban, L. Girardier, J. Seydoux, R.E. Offord, A.E. Renold: Absorption kinetics of subcutaneously injected insulin. Evidence for degradation at the injection site. Diabetologia 17, 97 (1979)

Berson, S.A., R.S. Yalow: Species-specificity of human anti-beef, pork insulin serum. J. Clin. Invest. 38, 2017 (1959).

Berson, S.A., R.S. Yalow, A. Bauman, M.A. Rothschild, K. Newerly: Insulin-J^{131} metabolism in human subjects: Demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. J. Clin. Invest. 35, 170 (1956).

Bottermann, P., Th. Zilker: Diabetes-Behandlung mit lang- und kurzwirkenden Insulinen. Akt. Endokrin. 3, 140 (1981).

Brand, G.: Die Bedeutung von Änderungen des Spritz-Eß-Abstandes für das kontinuierlich gemessene Blutzuckertagesprofil unter Optisulin-Depot CR. Inaugural-Dissertation (unveröffentlicht).

Bruni, B., K. Bruni Bøcher, S. Gamba, A. Giolitti, R. Rittatore, G.L. Turco: Long-term clinical trial with porcine monocomponent Lente insulin (Monotard®). Pan. Med. 19, 1 (1977).

Chandler, M.L., P.T. Varandani: Insulin degradation. II. The widespread distribution of glutathion-insulin-transhydrogenase in the tissues of the rat. Biochim. Biophys. acta 286, 136 (1972).

Chester, E.M., R.H. Travis, M.S. Mackenzie: Lack of influence of insulin-induced hypoglycemia on alimentary hyperglycemia. Diabetes 15, 307 (1966).

Clarke, W.L., M.W. Haymond, J.V. Santiago: Overnight basal insulin requirements in fasting insulin-dependent diabetics. Diabetes 29, 78 (1980).

Crapo, P.A., G. Reaven, J. Olefsky: Postprandial plasma-glucose and -insulin responses to different complex carbohydrates. Diabetes 26, 1178 (1977).

Cremer, G.M., G.D. Molnar, W.F. Taylor, K.E. Moxness, P.J. Service, L.C. Gatewood, E. Ackerman, J.W. Rosevear: Studies of diabetic instability. II. Test of insulinogenic reserve with infusions of arginine, glucagon, epinephrine and saline. Metabolism 20, 1083 (1971).

Dörzbach, E.: Depot-Insuline. In: Stiche, W., H. Maske (Hrsg.): Insulin und Insulintherapie. Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1956).

Drost, H., K. Jahnke: Möglichkeiten der Diätbehandlung bei Diabetes mellitus. Deutsches Ärzteblatt 79. Jhrg. Heft 23, 39 (1982).

Federlin, K.: Diabetesbehandlung mit chromatographierten Insulinen. Med. Welt 26/Heft 40, 1797 (1975).

Federlin, K., E.M. Jonatha, K.E. Schroeder: Erfahrungen mit chromatographisch gereinigtem Insulin bei Patienten mit erhöhtem Insulinbedarf, Insulinallergie oder Lipodystrophie. Therapiewoche Heft 17, 1940 (1974).

Fröhlich-Krauel, A., E. Fischer: Diabetes-Beratung: Berechnung, Aufbau und Durchführung. Akt. Ernährung 4, 150 (1977).

Gale, E.A.M., A.B. Kurtz, R.B. Tattersall: In search of the Somogyi effect. The Lancet, 279 (1980).

Genrich, V., M. Neubauer, P.-H. Althoff, K. Schöffling: Entwicklung eines 2-Kanal in vivo Glucose-Analysators. In: Autoanalyzer Innovationen, Problemlösungen in Medizin, Forschung und Industrie. (Technicon GmbH: Bad Vilbel, 1979).

Gepts, W., D.G. Pipeleers, D.F. Steiner, S. Terris, S.J. Chan, A.H. Rubinstein, E. Cerasi, R. Luft, R.S. Yalow, J.E. Poulsen, T. Deckert: Insulin, islet pathology - islet function - insulin treatment. In: Luft, R. (Hrsg.) (1976).

Goeddel, D.V., D.G. Kleid, F. Bolivar, H.L. Heyneker, D.G. Yansura, R. Crea, T. Hirose, A. Kraszewski, K. Itakura, A.D. Riggs: Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes from human insulin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 106 (1979).

Gray, R.S., D.Q. Borsey, D.M. Fraser, A.B. Kurtz, S. Rainbow, A.F. Smith, L.J.P. Duncan, B.F. Clarke: Diabetic control in patients treated with once or twice-daily insulin injections, including a comparison of conventional beef and highly purified pork insulins. Diabetologia 21, 206 (1981).

Groß, R.: Resorptionsverzögerung als viertes therapeutisches Prinzip der Diabetesbehandlung. Bericht über das 17. Ludwig-Heilmeyer-Symposium, Nov. 1982. Deutsches Ärzteblatt 80. Jhrg. Heft 7, 44 (1983).

Hagedorn, H.C., B.N. Jensen, N.B. Krarup, I. Wodstrop: Protamine insulinate. J.A.M.A. 106, 177 (1936).

Hallas-Møller, K., M. Jersild, K. Petersen, J. Schlichtkrull: The Lente insulins: Insulin-zinc suspensions. Dan. Med. Bull. 1, 132 (1954).

Hallas-Møller, K., K. Petersen, J. Schlichtkrull: Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with prolonged action. Science 116, 394 (1952).

Hartmann, G.: Beeinflussung von Stoffwechselparametern bei Diabetikern während Nulldiät. In: Otto, H., R. Spaethe (Hrsg.): Diätetik bei Diabetes mellitus. Verlag Hans Huber (1973).

Home, P.D., M. Massi-Benedetti, G.A.A. Shepard, I. Hanning, K.G.M.M. Alberti, D.R. Owens: A comparison of the activity and disposal of semi-synthetic human insulin and porcine insulin in normal man by the glucose clamp technique. Diabetologia 22, 41 (1982).

Izzo, J.L., S.L. Crump: A clinical comparison of modified insulins. J. Clin. Invest. 29, 1514 (1950).

Jenkins, D.J.A., H. Ghafari, T.M.S. Wolever, R.H. Taylor, A.L. Jenkins, H.M. Barker, H. Fielden: Relationship between rate of digestion of foods and post-prandial glycaemia. Diabetologia 22, 450 (1982).

Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, T.D.R. Hockaday, A.R. Leeds, R. Howarth, S. Bacon, E.C. Apling, J. Dilawari: Treatment of diabetes with guar gum. The Lancet, 779 (1977).

Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, R. Nineham, R. Taylor, G.L. Metz, S. Bacon, T.D.R. Hockaday: Guar crispbread in the diabetic diet. Brit. Med. J. 2, 1744 (1978).

Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, R.H. Taylor, H. Barker, H. Fielden, J.M. Baldwin, A.C. Bowling, H.C. Newman, A.D. Jenkins, D.V. Goff: Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. Am. J. Clin. Nutr. 34, 362 (1981).

Jenkins, D.J.A., T.M.S. Wolever, R.H. Taylor, H. Ghafari, A.L. Jenkins, H. Barker, M.J.A. Jenkins: Rate of digestion of foods and post-prandial glycaemia in normal and diabetic subjects. Brit. Med. J. 2, 14 (1980).

Jersild, M.: La glycémie post-prandiale des diabetiques. Diabete 14, 225 (1966).

Joslin, E.P.: Present-day treatment and prognosis in diabetes. Amer. J. med. Sci. 150, 485 (1915).

Kasama, T., Y. Iwata, K. Oshiro, M. Uchida, Y. Sakaguchi, K. Namie, M. Sugiura: Antigenicity of desamido-insulin and monocomponent insulin. Diabetologia 21, 65 (1981).

Katsoyannis, P.G., K. Fukuda, A. Tometsko, K. Suzuki, M. Tilak: Synthesis of the B-chain of insulin and its combination with natural or synthetic A-chain to generate insulin-activity. J. Amer. chem. Soc. 86, 930 (1964).

Keen, H., J.C. Pickup, R.W. Bilous, A. Glynne, G.C. Viberti, R.J. Jarrett, R. Marsden: Human insulin produced by recombinant DNA technology: Safety and hypoglycaemic potency in healthy men. The Lancet, 398 (1980).

Klostermeyer, H., H. Zahn: Struktur, Eigenschaften und Synthese des Insulins. In: Luft, R. (Hrsg.): Insulin, islet pathology - islet function - insulin treatment. Nordisk Insulin Laboratorium, Gentofte, Denmark, (1976).

Korp, W., R.E. Levett: Erfahrungen mit Monokomponent-Insulinen. Wien. klin. Wschr. 85, 326 (1973).

Krarup, N.B.: Clinical investigations into the actions of protamin insulinate. Thesis. Gad., Copenhagen, (1935).

Kung, Y.-T., Y.-C. Du, W.-T. Huang, C.-C. Chen, L.-T. Ke, S.-C. Hu, R.-Q. Jiang, S.-Q. Chu, C.-I. Niu, J.-Z. Hsu, W.-C. Yieh, K.-L. Tang, C.-Y. Hsing: Total synthesis of crystalline insulin. Sci. Sinica 14, 1710 (1965).

Kunkel, W., E. Haupt, A. Fröhlich, K. Schöffling: Der Einfluß eines Gewichtsreduktion auf Verlauf und Behandlung des Erwachsenendiabetes. Med. Welt 23, 679 (1972).

Kurtz, A.B., J.A. Matthews, B.E. Mustaffa, P.R. Daggett, J.D.N. Nabarro: Decrease of antobodies to insulin, proinsulin and contaminating hormones after changing treatment from conventional beef to purified pork insulin. Diabetologia 18, 147 (1980).

La Chevallerie, B. von: Klinische Erfahrungen in der Behandlung des kindlichen Diabetes mellitus mit Monocomponent (MC)-Insulin. Der Kinderarzt 8. Jhrg. Nr. 4, 569 (1977).

Langerhans, P.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaugural Dissertation. Berlin: G. Lange (1869).

Mann, J.I.: Diet and diabetes. Diabetologia 18, 89 (1980).

Mehnert, H.: Die Diätetische Behandlung des Diabetes mellitus. In: Mehnert, H., K. Schöffling (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1974).

Mehnert, H.: Grundlagen der Diätbehandlung des Diabetes mellitus. In: Otto, H., R. Spaethe (Hrsg.): Diätetik bei Diabetes mellitus. Verlag Hans Huber, (1973).

Meienhofer, J., E. Schnabel, H. Bremer, O. Brinckhoff, R. Zabel, W. Sroka, H. Klostermeyer, D. Brandenburg, T. Okuda, H. Zahn: Synthese der Insulinketten und ihre Kombination zu insulinaktiven Präparaten. Z. Naturforsch. 18, 1120 (1963).

Mering, J. von, O. Minkowski: Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 26, 371 (1889/90).

Meyer, J. de: Actions de la sécrétion interne du pancréas sur différentes organes et en particulier sur la sécrétion renale. Arch. fisiol. 7, 96 (1909).

Miller, W.L., J.D. Baxter: Recombinant DNA - A new source of insulin. Diabetologia 18, 431 (1980).

Miranda, P.M., D.L. Horwitz: High-fibre diets in the treatment of diabetes mellitus. Ann. Intern. Med. 88, 482 (1978).

Mirsky, I.A., R. Jinks, G. Perisutti: The isolation and crystallization of human insulin. J. Clin. Invest. 42, 1869 (1963).

Mirsky, I.A., K. Kawamura: Heterogeneity of crystalline insulin. Endocrinology 78, 1115 (1966).

Mohnike, G.: Diabetes mellitus. Der Kohlenhydratstoffwechsel und seine Regulatoren. In: Doberauer, W., A. Hittmair, R. Nissen, F.H. Schulz (Hrsg.): Handbuch der praktischen Geriatrie, 2. Band. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, (1976).

Molnar, G.D., W.F. Taylor, M.M. Ho: Day-to-day variations of continuously monitored glycemia: a further measure of diabetic instability. Diabetologia 8, 342 (1972).

Molnar, G.D., W.F. Taylor, A. Langworthy: On measuring the adequacy of diabetes regulation: Comparison of continuously monitored blood glucose patterns with values at selected time points. Diabetologia 10, 139 (1974).

Morihara, K., T. Oka, H. Tsuzuki: Semi-synthesis of human insulin by trypsin-catalysed replacement of Ala-B30 by Thr in porcine insulin. Nature 280, 412 (1979).

Müller, P.H., R.-M. Schmülling, M. Eggstein, E. Smatana-Pospicil: Die Wirkung einer komplexen ballaststoffreichen Diät auf Glukose, Insulin und C-Peptid im Blut bei Stoffwechselgesunden, bei nicht insulinpflichtigen Diabetikern und Adipösen. Akt. endokrin. 1, 317 (1980).

Neubauer, M., P.H. Althoff, O. Schnabel, V. Genrich, K. Schöffling: Wirkcharakteristik eines biphasischen Monokomponent-Insulins. Dtsch. med. Wschr. 104, 384 (1979).

Noorden, C. von: Über Haferkuren bei schwerem Diabetes mellitus. Berl. klin. Wschr. 36, 817 (1903).

Nosadini, R., G. Noy, A.B. Kurtz, K.G.M.M. Alberti: Differential response to infusions of highly purified and conventional bovine and porcine insulins. Diabetes 30, 650 (1981).

O'Dea, K., P.J. Nestel, L. Antonoff: Physical factors influencing postprandial glucose and insulin response to starch. Am. J. Clin. Nutr. 33, 760 (1980).

Owens, D.R., M.K. Jones, T.M. Hayes, L.G. Heding, K.G.M.M. Alberti, P.D. Home, J.M. Burrin, R.G. Newcombe: Human insulin: Study of safety and efficacy in man. Brit. Med. J. 282, 1264 (1981).

Pfeiffer, E.F.: Wohin tendiert die Diabetologie? Teil I. Deutsches Ärzteblatt 79. Jhrg. Heft 15, 42 (1982).

Pfeiffer, E.F.: Die pathogenetische Einteilung des Diabetes mellitus als Basis von Therapieplan und Prognose. Deutsches Ärzteblatt 79. Jhrg. Heft 33, 17 (1982).

Philipps, M., W. Simpson, R.R. Holman, R.C. Turner: A simple and rational twice daily insulin regimen. Distinction between basal and meal insulin requirements. Quest. J. Med. 48, 493 (1979).

Reiner, L., D.S. Searle, E.H. Lang: On the hypoglycemic activity of globin insulin. J. Pharmacol. exp. Ther. 67, 330 (1939).

Rodriguez-Miñon, J.L.: Monocomponent-Insuline. Münch. med. Wschr. 119, Nr. 38, 1215 (1977).

Sanger, F.: The structure of insulin. In: Green, D.E. (Hrsg.): Currents of biochemical research. New York: Interscience (1956).

Sauer, H.: Insulintherapie heute. Akt. endokrin. 1, 19 (1980).

Sauer, H.: Insulintherapie. In: Praktische Diabetologie, Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski (1981)

Sauer, H.: Möglichkeiten und Grenzen der Insulintherapie. Deutsches Ärzteblatt 79. Jhrg. Heft 24, 29 (1982).

Schlichtkrull, J.: Letter to the Editor. The Lancet, 1260 (1974).

Schlichtkrull, J.: Purity and antigenicity of insulin praparations. Acta Paediatr. Scand. Suppl. 270, 37 (1977).

Schlichtkrull, J.: Reinheit und Antigenität von Insulinpräparaten. Sonderdruck aus Novo's Jahresbericht (1979).

Schlichtkrull, J., J. Brange, Aa.H. Christiansen, O. Hallund, L.G. Heding, K.H. Jørgensen, S. Munkgard Rasmussen, E. Sørensen, Aa. Vølund: Monocomponent-Insulin und seine klinische Bedeutung. Horm. Metab. Res. Suppl. Series Nr. 5, 134 (1974).

Schlichtkrull, J., O. Munck, M. Jersild: The M-value, an index of blood-sugar control in diabetics. Acta Med. Scand. 177, 95 (1965).

Schlichtkrull, J., O. Munck, M. Jersild: Insulin Rapitard and insulin Actrapid. Acta Med. Scand. 177, 103 (1965).

Schöffling, K., R. Müller: Die klinische Wirkung der Insulin-Zubereitungen. In: Eichler, O., A. Farah, H. Herken, A.D. Welch (Hrsg.): Handbuch der experimentellen Pharmakologie, (1971).

Schöffling, K., R. Petzold, A. Fröhlich-Krauel: Das große Ratgeber für Diabetiker. Urban & Schwarzenberg, München, (1971).

Schöffling, K., C. Rosak, W. Faßbinder, P.-H. Althoff: Einfluß von biosynthetischem Humaninsulin und hochgereinigtem Schweineinsulin auf den Intermediärstoffwechsel und die hormonelle Gegenregulation beim Menschen. Münch. med. Wschr. 125, 26 (1983) Suppl. 1.

Schöffling, K., F. Schulz: Die Behandlung des Diabetes mellitus mit Insulin. In: Mehnert, H., K. Schöffling (Hrsg.): Diabetologie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1974).

Schöne, G., H. Zimmer: Über Blutzuckertageskurven bei Gesunden und Zuckerkranken. Klin. Wschr. 14, 1672 (1935).

Scholer, A., A. Pianezzi: Mikromethode zur Bestimmung der Glucose-Dehydrogenase auf dem Autoanalyzer. Z. klin. Chem. 14, 189 (1976).

Service, F.J., G.D. Molnar, J.W. Rosevear, E. Ackermann, L.C. Gatewood, W.F. Taylor: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes 19, 644 (1970).

Service, F.J., R.I. Nelson: Characteristics of glycemic stability. Diabetes Care 3, 58 (1980).

Shima, K., R. Tanaka, S. Morishita, S. Tarui, Y. Kumahara, M. Nishikawa: Studies on the etiology of "brittle diabetes". Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. Diabetes 26, 717 (1977).

Sieber, P. von, B. Kamber, A. Hartmann, A. Jöhl, B. Riniker, W. Rittel: Totalsynthese von Humaninsulin unter gezielter Bildung der Disulfidbindungen. Helvetica Chimica Acta 57, 2617 (1974).

Somogyi, M.: Exacerbation of diabetes by excess insulin action. Am. J. Med. 26, 169 (1959).

Somogyi, M.: Diabetogenic effect of hyperinsulinism. Am. J. Med. 26, 192 (1959).

Steiner, D.F., P.F. Oyer: The biosynthesis of insulin and a probable precursor of insulin by a human islet cell adenoma. Proc. Nat. Acad. Sci. 57, 473 (1967).

Teuscher, A.: Der Platz der "Monokomponent"-Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 105, 485 (1975).

Teuscher, A.: Die biologische Wirkung von vollsynthetischen humanem Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 109, 743 (1979).

Weber, B., J. Tech, H. Schmidt, U. Oberdisse: Antikörperbildung und Insulinbedarf von diabetischen Kindern während der Behandlung mit gereinigten Schweineinsulinpräparaten. Europ. J. Ped. 128, 89 (1978).

Williams, D.R.R., W.P.T. James: Fibre and diabetes. The Lancet, 271 (1979).

Williams, D.R.R., W.P.T. James, I.E. Evans: Dietary fibre supplementation of a "normal" breakfast administered to diabetics. Diabetologia 18, 379 (1980).

Willms, B.: Qualitätsmerkmale und Indikationen gereinigter Insuline. Med. Klin. 72, 712 (1977).

Willms, B.: Insulintherapie heute. Internist 22, 211 (1981).

Wintersteiner, O., V. du Vigneaud, H. Jensen: The distribution of nitrogen in crystalline insulin. J. Pharmacol. exp. Ther. 32, 397 (1928).

Yalow, R.S., S.A. Berson: Immunologic aspects of insulin. Amer. J. Med. 31, 882 (1961).

Yue, D.K., J.R. Turtle: Antigenicity of monocomponent pork insulin in diabetic subjects. Diabetes 24, 624 (1975).

Zahn, H., H. Bremer, R. Zabel: Synthese einer teilgeschützten A-Kette des Insulins. Z. Naturforsch. 20b, 653 (1965).

Zahn, H., W. Danko, B. Gutte: Eine neue Synthese der A-Kette des Schafinsulins und deren Vereinigung mit natürlicher B-Kette zu kristallinem, vollaktivem Insulin. Z. Naturforsch. 21b, 763 (1966).

Zöllner, N., H. Dörfler, W. Gröbner, F. Spengel, U. Sprandel, I. Walter, G. Wolfram: Urikosurika und Urikostatika; Insulin und Antidiabetika, Pharmakotherapie von Stoffwechselkrankheiten. In: Forth, W., D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Mannheim/Wien/Zürich, (1977).

Zoltibrocki, M., F. Enzmann, O. Vanderbeke: Erste kontrollierte Multizenterstudie zur Erfassung des Wirkprofils einer neuartigen Insulinzubereitung mit Des-Phe-Insulin (Hoe 03 R = Optisulin Depot). Akt. endokrin. 1, 41 (1980).

9. LEBENSLAUF

Am 19.06.1955 wurde ich, Agnes Bettina Maikowski, als Tochter der Lehrerin Inge Maikowski, geborene Becker, und des Diplom-Chemikers Dr. Michael Alexander Maikowski in Frankfurt/M.-Hoechst geboren.
1962 wurde ich in die Freie Waldorfschule in Frankfurt/M. eingeschult und legte dort im Frühjahr 1975 das Abitur ab.

Zum Wintersemester 1975/76 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/M. und bestand im Frühjahr 1982 das Staatsexamen.

Seit dem 01.04.1983 arbeite ich als Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik des Krankenhauses Nordwest in Frankfurt/M.

Agnes Maikowski

10. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Einfluß der Kohlenhydratverteilung bei der Diabetesdiät auf das kontinuierlich gemessene Blutzuckertagesprofil unter zwei verschiedenen Intermediärinsulinen"

in dem Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Abteilung für Endokrinologie, unter Leitung von Prof. Dr. med. K. Schöffling, selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, 6. Dezember 1983

Agnes Kaichowski